

A fej-nyaki tumorok komplex kezelésének lehetőségei

Doktori értekezés

Dr. Kásler Miklós

**Budapest
2008. szeptember**

Tartalomjegyzék

I. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK	5
II. ANYAG, MÓDSZER, BETEGCSOPORT, MŰTÉTI TECHNIKA	12
1. Fej-nyaki daganatok epidemiológiája	12
1.1. HPV vizsgálatok fej-nyaki daganatokban	12
1.2. Bleomycin mutagén teszt	12
1.3. Génpolimorfizmus vizsgálatok	13
1.4. Hormonszintek vizsgálata fej-nyaki laphámrákban	13
2. Fej-nyaki daganatok sebészetében alkalmazott módszerek.....	14
2.1. Lézerrel végzett állatkísérletek	14
2.1.1. A CO ₂ lézersugár szöveti hatásának vizsgálata	14
2.1.2. A CO ₂ lézersugár beesési szöge jelentőségének vizsgálata	14
2.1.3. A CO ₂ lézersugárral, elektrokauterrel és szikével végzett metszés szöveti hatásának vizsgálata	15
2.1.4. A CO ₂ lézer és az elektrokauter alkalmazása utáni sebgyógyulás vizsgálata	15
2.1.5. A CO ₂ és ND-YAG lézersugár kombinált alkalmazása szöveti hatásának vizsgálata	15
2.2. Sebészi lézerrel végzett műtétek	15
2.2.1. Az általunk szerkesztett új szájüregi endoszkópok alkalmazása CO ₂ lézerrel végzett műtétek esetén	16
2.2.2. A CO ₂ lézer alkalmazása fej-nyaki bőr daganatok kezelésére	17
2.2.3. A CO ₂ lézer alkalmazása szájüregi daganatos elváltozások kezelésére	18
2.2.4. A CO ₂ és ND-YAG lézer kombinált alkalmazása szájüregi és orrgarati elváltozások kezelésére	19
2.2.5. A CO ₂ alkalmazása gégeelváltozások kezelésére	19
2.2.6. Az altatás és a lézerműtét kivitelezése	20
2.2.7. A jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok laringomikrokirurgiás és lézeres műtéteinek összehasonlítása	22
2.2.8. Gége szűkületek lézer műtétei	23
2.2.9. Jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok lézer műtétei	23
2.2.10. Rosszindulatú gégedaganatok lézerműtétei	23
2.2.11. Garatváltozások lézerműtétei	24
3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése	26
3.1. Fej-nyaki daganatok rekonstrukciós műtétei	26
3.2. Saját módosítású buccalis lebeny alkalmazása száj-orrgarati szövetpótlásra	27
3.3. Nasolabialis lebeny alkalmazása szájüregi szövetpótlásra	27
3.4. Saját módosítású PM myocutan lebeny alkalmazása garat hátsó fal szövethiány-pótlásra	28
3.5. Alkari szabadlebenyek alkalmazása fej-nyak szövethiányok pótlására	28
3.6. Fibula szabadlebeny alkalmazása mandibula és lágyszövet-hiány pótlására	29
4. Fej-nyaki daganatok sugárterápiás kezelésének lehetőségei	30
4.1. Prognosztikai faktorok elemzése és „salvage” műtét a nyelvgyök-rák definitív sugárkezelése után	30
4.2. A sugárkezelés hatására létrejött denzitás-változás a terápia eredményességének prediktora mesopharynx rák esetében.....	31
5. A fej-nyaki rákok immunterápiája	32
6. A fej-nyaki daganatok progressziójának genetikája	33
6.1. Genetikai markervizsgálatok fej-nyaki rákokban	33

6.2.	Sexhormon-expresszió fej-nyaki daganatokban	33
III.	EREDMÉNYEK	34
1.	Fej-nyaki rákok epidemiológiai helyzete hazánkban	34
1.1.	Fej-nyaki rákok mortalitási és morbiditási adatainak elemzése	34
1.2.	Fej-nyaki rákok kockázati tényezői	39
1.2.1.	Dohányzás és alkohol	39
1.2.2.	Hormonszintek jelentősége fej-nyaki laphámrák prognosztikájában .	41
1.2.3.	Humán papilloma vírus szerepe a fej-nyak laphámrák kialakulásában .	43
1.2.4.	Családi halmozódás és genetikai hajlam	46
1.2.4.1.	Mutagén érzékenység vizsgálata fej-nyaki laphámrákokban Bleomycin teszt alkalmazásával	46
1.2.4.2.	Génpolimorfizmusok fej-nyak rákokban	48
2.	Új sebészeti eljárások kidolgozása a fej-nyaki daganatok kezelésében	52
2.1.	Lézerrel végzett állatkísérletek	52
2.1.1.	A CO ₂ lézersugár szöveti hatásának vizsgálata	52
2.1.2.	A CO ₂ lézersugár beesési szögének vizsgálata állatkísérletekben	53
2.1.3.	CO ₂ lézersugárral, elektrokauterrel és szikével végzett metszés szöveti hatásának vizsgálata	53
2.1.4.	A CO ₂ lézer és az elektrokauter alkalmazása utáni sebgyógyulás vizsgálata	54
2.1.5.	A CO ₂ és ND-YAG lézersugár kombinált alkalmazása szöveti hatása és a sebgyógyulás vizsgálata állatkísérletekben	55
2.2.	Sebészi lézerrel végzett műtétek hazai bevezetése	56
2.2.1.	A CO ₂ lézer alkalmazása fej-nyaki bőrdaganatok kezelésére	56
2.2.2.	Az általunk szerkesztett szájüregi endoszkópok alkalmazása CO ₂ lézerrel végzett műtétek esetén	57
2.2.3.	A CO ₂ lézer alkalmazása szájüregi daganatos elváltozások kezelésére	58
2.2.4.	A CO ₂ és ND-YAG lézer kombinált alkalmazása szájüregi elváltozások kezelésére	58
2.2.5.	A CO ₂ lézer alkalmazása gégeelváltozások kezelésére	59
2.2.5.1.	A narkózis technikája	59
2.2.5.2.	A jóindulatú gégeelváltozások és precancerózisok laryngomikro- chirurgiás és lézeres műtéteinek összehasonlítása	59
2.2.5.3.	Gégeszűkületek lézer műtétei	59
2.2.5.4.	Jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok lézer műtétei	60
2.2.5.5.	Rosszindulatú gégedaganatok lézer műtétei	60
2.2.6.	Garatváltozások lézer műtétei	60
3.	Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése	61
3.1.	Saját módosítású ális lebeny alkalmazása száj-orr-garatí zövetpótlásra	61
3.2.	Nasolabialis lebeny szájüregi szövetpótlásra	61
3.3.	Saját módosítású PM myocutan lebeny alkalmazása garat hátsó fali szövethiány pótlására	62
3.4.	Alkar szabadlebenyek alkalmazása fej-nyaki szövethiány pótlására ...	62
3.5.	Fibula szabadlebeny alkalmazása mandibula és lágyszírihiány pótlására	63
4.	Fej-nyak rákok sugárterápiás kezelésének újabb lehetőségei	64
4.1.	Prognosztikai faktorok elemzése és „salvage” műtét a nyelvgyökrák definitív sugárkezelése után	64
4.2.	A sugárkezelés hatására létrejött érdenzítás-változás a sugárterápia eredményességének prediktora mesopharynx rák esetében	69
5.	A fej-nyaki rákok immunterápiájának kidolgozása	71
6.	Fej-nyaki laphámrák progressziója	73
6.1.	Genetikai marker vizsgálatok fej-nyak daganatokban	73
6.2.	Sexhormon-expresszió és prognosztikus jelentősége fej-nyaki	

laphámrákban	79
6.3. A glottikus rákok progressziós génmintázata	81
IV. MEGBESZÉLÉS	83
1. A fej-nyaki rákok epidemiológiája hazánkban	83
2. Lézersebészet hazai bevezetése fej-nyaki daganatokban	91
2.1. Állatkísérletek	92
2.2. Humán alkalmazás	94
3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése a fej-nyaki daganatok sebészetében.....	99
4. Fej-nyaki daganatok sugárterápiás kezelésének újabb lehetőségei	105
4.1. Prognosztikai faktorok elemzése és „salvage” műtét a nyelvgyökrák definitív sugárkezelése után	105
4.2. Sugárkezelés hatására létrejött érdenzítás-változás a terápia eredményességének prediktora mesopharynxrák esetében	106
5. Fej-nyaki daganatok immunterápiájának kidolgozása	108
6. A fej-nyaki daganatok progressziója	108
6.1. Genetikai markervizsgálatok fej-nyak daganatokban	108
6.2. Szexhormon-expresszió és prognosztikus jelentősége	111
6.3. A glotticus daganatok progressziójának génmintázata	112
AZ ÉRTEKEZÉSBEN LEÍRT ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	114
1. A fej-nyaki daganatok epidemiológiai vizsgálata	114
2. A lézersebészeti eljárások bevezetése fej-nyaki elváltozások kezelésére	114
3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése	115
4. Nyelvgyökrák sugárkezelése és salvage műtétje	115
5. Fej-nyaki daganatok immunterápiája	116
6. Fej-nyaki daganatok progressziójának vizsgálata genomikai módszerekkel	116
Az értekezés témaköréből készült dolgozatok	117
IRODALOMJEGYZÉK	
Rövidítések jegyzéke	

Bevezetés

A rosszindulatú daganatos megbetegedések legfontosabb jellemzője a rendkívüli variabilitás. A rákos burjánzást okozó genetikai elváltozások kialakulását számtalan - örökletes, környezetünkben - életmódunkban -, táplálkozási szokásainkban fellelhető fizikai, kémiai, biológiai, pszichés, szociális tényező vagy azok egy részének együttes hatása okozza. A különböző szervekben így létrejövő rosszindulatú daganatok különböznek egymástól biológiai természetükben, rendkívül tarka szövettani és klinikai képet mutatnak, eltérő a progressziós és áttétképző képességük, a különböző terápiás formák iránti érzékenységük és prognózisuk. Mindezeket a betegség előrehaladottsága alapvetően befolyásolja.

Mivel a rák kialakulásának és lefolyásának körülményei rendkívül bonyolultak, leküzdésük is összetett feladat. Alapvető feltétel a rákos folyamat kialakulása és fejlődése mozzanatainak megismerése és ezeknek az ismereteknek a birtokában a folyamat különböző fázisai létrejöttének megakadályozása. Erre számos lehetőség kínálkozik.

A rákos folyamat kialakulásában szerepet játszó tényezők eliminálása a rákos megbetegedések gyakoriságát csökkenti. A tünet- és panaszmentes rizikócsoporthoz tartozók népesség szintű vizsgálatának az az értelme, hogy a kezdődő betegséget abban a fejlődési állapotban ismerjük fel, és kezdjük el kezelni, amikor a gyógyítás még lehetséges.

A laboratóriumi – patológiai – molekuláris patológiai diagnosztikától – a szövettani diagnózis megállapítása mellett – a daganat genetikai sajátosságainak, a receptor és hormonstátusáról, a prediktív és prognosztikai faktorok meghatározásáról, a tumormarkerekről várunk a gyógykezelés során használható információkat.

A rosszindulatú folyamat jellemzői ismeretének birtokában tudjuk megtervezni a sebészi – sugár – gyógyszeres kezelést és kiválasztani a komplex terápia komponensei közül a legeredményesebb kezelési modalitásokat típusát és azok sorrendjét definitív vagy palliatív céllal.

Hozzá tartozik a daganatos betegek kezeléséhez a lelki állapot harmóniájának megőrzése vagy helyreállítása, az alapbetegség vagy a terápia testi következményeinek elhárítása, teljes vagy részleges megszüntetése, illetve inkurabilitás esetén az életminőség óvása és a hospice ellátás.

A különböző szervek több mint kétszázféle szövettani típusba foglalt rosszindulatú daganatainak további alcsoportjait különböztetjük meg, amelyet a genomikai háttér, a progressziós és metasztázisképző hajlam, az apoptózis mértékének különbözősége és más tényezők tovább árnyalnak.

Nyilvánvaló, hogy a különböző viselkedésű daganatok gyógykezelésére nincs egységes vagy egyetlen terápiás válasz, ugyanakkor a daganatokról az alap kutatásban a legutolsó évtizedben szerzett robbanásszerűen megnövekedett ismeretanyag a transzlációs kutatások megélénküléséhez és gyors fejlődéséhez vezetett, amely a diagnosztikai-terápiás eszköztár minőségi bővülését eredményezte. Ezt a folyamatot bár gyors és látványos, nagyon sok részismeret beépülése hozta létre, azt bizonyítva, hogy a daganatos betegek kezelésének

eredményessége lépésről-lépésre javítható. Minden új ismeret beépül, megváltoztatja a diagnosztika és terápia lehetőségeit, megváltoztatja a szemléletet és módosítja a gyakorlatot, új kérdéseket generál és kikényszeríti a választ. A részismeretek emiatt rendkívül felértékelődtek. Ez vonatkozik a primer és szekunder prevenció, a diagnosztika, terápia, betegkövetés, rehabilitáció, palliáció és hospice legkülönbözőbb mozzanataira.

Az ismeretanyag, a módszerek és a beavatkozási lehetőségek exponenciális növekedése szubspecializálódást generált, hiszen a lehetőségek túllépték az egyes szakemberek és klasszikus disziplínák birtokolt határait. Ugyanakkor az egyes betegek ellátása kötelezően igényli az ismereteket hordozó szakemberek, módszerek, a hozzárendelt eszközök, gépek, műszerek egy időben egy helyen való összehangolt, koordinált együttműködését, megfelelő szervezeti keretek között. A WHO kezdeményezésére így jöttek létre a Nemzeti Rákkontroll Programok, köztük az elsők között a Magyar Nemzeti Rákkontroll Program (1.). Nyilvánvalóvá vált ugyanis, hogy az onkológiai betegségek elleni küzdelem bár elsősorban orvosi feladat, nem kizárólag a medicina hatásköre, hanem az egyéné, a társadalomé, a törvényhozó és végrehajtó hatalomé egyaránt (1.). A medicina feladata az evidencián alapuló komplex onkoterápia oktatása (2., 3.) és gyakorlati megvalósítása (4., 5., 6.) Ez az általános megközelítés jellemző a fej-nyaki tumorokra is. Vannak azonban jellegzetes különbségek is, amelyek megkülönböztetik ezt a szervi lokalizációt a többitől (2., 4.)

A témaválasztás fontosságát az epidemiológiai adatok elemzésével támasztom alá. Összegyűjtöttem és értékelem a kockázati tényezőket, és összegzem ezek elkerülésének lehetőségeit. Az elsődleges prevenció lehetőségei mellett foglalkozom a másodlagos prevenció és a komplex onkoterápia legfontosabb kérdéseivel.

A fej-nyaki laphámrák **incidenciájának** növekedését a nyugati világban egyértelműen a dohányzás elterjedésével és a megnövekedett alkoholfogyasztással kapcsolják össze (7., 8.). A World Cancer Registry Report szerint (9.) a leggyakoribb fej-nyaki laphámrák a szájüregi rák, 11. a világranglistán, 2000-ben 390 000 új esettel, míg a garat a 20. helyen áll, 65 000-es gyakorisággal évente.

Kelet-Közép-Európában, a különböző országokban 3-10-szeresére emelkedett ezeknek a daganattípusoknak az incidenciája egy generáció alatt (10.).

A fej-nyaki laphámrák Európában, döntően 40 év felett fordulnak elő, azonban az elmúlt években egyre alacsonyabb korosztályokat érint. Mint említettük, a fej-nyaki laphámrák relatíve ritka nőkben és a férfi:nő arány általában 10:1-hez.

A fej-nyaki laphámrák **mortalitási** adatai jelentős változáson mentek át az elmúlt 50 évben. Európában a fej-nyaki laphámrák daganatos halálozás gyakorlatilag megkétszereződött (11.). Ajak-, szájüreg- és pharynx-rákok vonatkozásában, hazánkban meghatszorozódott (12.). A legmagasabb gégerák-halálozási arány Magyarországon, Lengyelországban, Szlovákiában és Romániában tapasztalható (13,14.). Mindezek következményeként Európában a fej-nyaki rákos halálozás tekintetében Magyarország vezető helyet tölt be (15., 16.,17.)

Az IARC adatai szerint az Európai Unióban a férfiak szájüregi rákjainak 60%-át és a nők szájüregi rákjainak 30%-át kizárólagosan dohányzásra vezetik vissza (18.). A két etiológiai faktor - a dohányzás és az alkoholfogyasztás - két-háromszorosára növeli ezen daganatok előfordulásának rizikóját. A két rizikófaktor együttes előfordulása azonban 15-szörösére emeli (19.).

Az utóbbi időben egyre több adatot nyertünk arra, hogy a fej-nyaki laphámrák kialakulásában **vírus etiológia** is szerepet játszik, elsősorban a HPV szerepére gyűltek össze adatok. Az IARC multicentrikus tanulmánya (20.) megerősítette a HPV etiológiai szerepére vonatkozó adatokat. Kimutatta, hogy a szájüregi rákok esetében, ill. a pharyngealis régió rákjainak esetében a HPV DNS incidenciája 18,3%. Az esetek 97,4%-ban a HPV 16-os magas rizikójú törzse játszott szerepet. Érdekes, hogy a HPV DNS-t ritkábban lehet kimutatni a dohányzó betegek daganataiban és elsősorban szexuális habitussal mutatott összefüggést.

A fej-nyaki daganatok előfordulási gyakorisága Magyarországon növekvő tendenciát mutat. A szájüregi rákok előfordulási gyakorisága 1970 és 2000 között 265 %-kal növekedett, amely a **dohányzásnak**, illetve a nagymértékű **alkoholfogyasztásnak** tulajdonítható. Mivel fiatalabb nem dohányzó, alkoholt nem fogyasztó emberekben is kialakulhat fej-nyak rák, felmerül a genetikai predispozíció lehetősége is. A fej-nyaki rákok genetikai változásainak vizsgálata kitűnő modellként szolgál arra, hogy a környezeti karcinogének hatását molekuláris szinten elemezzük. A fej-nyaki rákok etiológiájában nagy szerepet játszó alkoholfogyasztás és dohányzás karcinogén hatását emellett az egyes egyének mutagén érzékenysége is befolyásolhatja.

Bebizonyosodott, hogy a daganatok kialakulásában a **genetikai tényezőknek** meghatározó szerepük van. Az örökletes daganatokra jellemző génkárosodások mellett individuális érzékenységbeli különbségek vannak a környezeti és endogén karcinogénekkal szemben. Megalapozott az a feltételezés, hogy a rákkeltő anyagok aktiváló-detoxifikáló mechanizmusáért és a DNS-hibák kijavításáért felelős enzimeket kódoló gének szoros összefüggésben vannak a rákrizikóval. A népességben ezeken a géneknek a polimorfizmusában megnyilvánuló öröklött egyedi különbségeket potenciális genetikai hajlamosító tényezőknek tekintjük.

A vizsgálataink annak meghatározására irányultak, hogy a hasonló jellegű környezeti expozíció mellett az egyéni genetikai hajlam milyen mértékben járul hozzá a daganat kialakulásához. A genotípusok közötti különbség, illetve a genotípus-kombinációk és a daganatos megbetegedések előfordulása közötti összefüggések választ adhatnak a magyar populációra jellemző nagyfokú daganatos hajlamra és a magas rákmortalitási mutatók hátterére is. Összefüggést kerestünk a daganatok kialakulásában kockázati tényezőként szereplő dohányzás, alkoholfogyasztás, táplálkozási szokások és az individuális gén polimorfizmusok között.

A **hormonális környezet** fontos tényező a daganatprogresszió szempontjából. A fej-nyaki laphámrákok szexhormon-receptor expresszióját már két évtizede regisztrálták. A fej-nyaki daganatok hormonreceptor-expressziójának meghatározása a terápiás kezelés megválasztásában fontos prediktív faktorként szerepelhet.

Bebizonyosodott az is, hogy a szérumban mért hormonszintek is fontos rizikófaktoroként szerepelhetnek a fej-nyaki daganatok kialakulásában. Epidemiológiai vizsgálatok alapján ismertté vált, hogy a fej-nyaki laphámrák jelentős férfi dominanciával olyan egyéneknél alakul ki, akik évtizedek óta rendszeres alkoholfogyasztók és dohányzók. A dohányzás karcinogén szerepe bizonyított, kevésbé világos azonban az alkoholfogyasztás és a daganatkialakulás összefüggése, mert az alkohol önmagában nem bizonyult karcinogén anyagnak. Mégkevésbé tisztázott a daganat nemi dominanciájának kérdése. Munkánk célja a szakirodalomban eddig nem vizsgált tényező, a férfi fej-nyaki laphámrákos betegek szexhormon és hypophysis-státuszának felmérése. Elemeztük továbbá a hormonstátus és a túlélés kapcsolatát annak érdekében, hogy tisztázzuk, van-e a hormonális státusnak prognosztikus jelentősége a fej-nyaki rákok esetében?

A fej-nyaki daganatok biológiai viselkedésére általánosan jellemző, hogy a primer tumor megjelenését követő 5 éven belül másodlagos, synchron vagy metachron tumorok alakulnak ki. Ez a jelenség magyarázza, hogy fej-nyak daganatok kialakulására a „field cancerization” hipotézist javasolják (21.). A szájüregi rákok nagyrésze laphámrák, ezért histológiai vizsgálattal nehéz megítélni, hogy az újonnan megjelenő daganat recidíva vagy másodlagos primer tumor. A **p53 mutációs pattern** segítséget nyújthat ennek a dilemmának az eldöntésére. A daganatok kialakulásával kapcsolatban elfogadott és többnyire igazolt az, hogy a primer daganatok és azok metasztázisai genetikai szinten megegyezők, vagyis a daganatok monoklonális eredetűek.

A jellegzetes p53 mutációs mintázat alapján lehetővé válik a recidívák és másodlagos tumorok megkülönböztetése. Az épnél látszó tumor melletti nyálkahártya p53 státuszának meghatározása alkalmas lehet a residualis tumorsejtek kimutatására és a tumor lokoregionális kiújulásának felismerésére.

A fej-nyaki rákos betegek ellátásának legfontosabb feladata – a sugár- és gyógyszeres kezelés robbanásszerű fejlődése ellenére - jelenleg még, különösen, ha a sugár- és gyógyszeres kezelés vagy annak kombinációja eredménytelen, illetve beláthatóan eredménytelen, a daganat radikális sebészeti eltávolítása, és kiterjedt műtétek esetén a leoptimalisabb **rekonstrukciós sebészeti eljárások** alkalmazása (5., 6.). A műtétek - onkológiai okok miatti - kényszerű kiterjesztésével egyidejűleg jelentkező alapvető igény, hogy a tumoros szövetek maradéktalan eltávolítása mellett, az ép szöveteket a lehető legnagyobb mértékben őrizzük meg, illetve a létrehozott defektusokat – a funkció és esztétikum lehető legteljesebb helyreállítása érdekében - szüntessük meg. Az elmúlt két évtizedben új rekonstrukciós műtétek bevezetése után jelentősen kiterjeszthettük a rezekciót. A funkciómegtartás, az esztétikai és pszichés szempontok érvényesítése egyre erősebb igénnyé vált világszerte. Ennek megvalósítása érdekében bevezettük Magyarországon a sebészi lézerrel a bőrön, a száj-algaratban, a szájüregben és gégében elhelyezkedő jó és rosszindulatú laesiók eltávolítására végzett műtéteket. Miután az 1970-es évek lézerrel foglalkozó irodalma – bár a következtetések egy irányba mutattak – sokféle lézertípusra, energiatartományra, alkalmazási módra, alkalmazási időtartamra, szöveti típusra, szervre vonatkozott -, kísérletes

körülmények között akartuk a szájüregi szöveteken létrejövő lézerhatást, a szöveti elváltozásokat és sebgyógyulást megismerni, és a CO₂- és ND-YAG lézerek humán alkalmazását standardizálni (22., 23.).

A klasszikus **sebészeti lézerek alkalmazása** (24., 25., 26., 27., 28.) során az a cél, hogy az élő szövetekben termikus változásokat hozzunk létre. A hőkárosodott zóna két rétegből áll. A szövetekbe penetráló és azokat elgőzölögtető lézersugár sebzésének felszínén helyezkedik el az irreverzibilisen károsodott réteg, az épen maradó szövetek felé terjedő hőhatás rétege reverzibilis elváltozásokat mutat. A termikus változások makroszkópos megjelenési típusai a koaguláció, a vaporizáció és az excízió. A szövetekbe juttatott magas lézerenergia az élő szövetekben hirtelen hővé alakul át, és ott a szövetek gyors és nagyfokú felmelegedése révén fejt ki hatását. Ha a teljesítménysűrűség csak 60-100 °C hőmérsékletet hoz létre, akkor a sejtek coagulálódhatnak, ha eléri a 150 °C-ot, akkor vaporizáció jön létre, ha pedig ennél is magasabb (mintegy 300 °C), vágásra válik alkalmassá. Ez látszólag egyszerű folyamat, de bonyolítja a helyzetet, hogy a különböző típusú lézerek más-más hatásmélységűek – ugyanazt az energiát más vastagságú szövetet fogat (szövetvastagság) nyeli el – valamint azonos hullámhosszakon nem egyforma a különböző szöveti struktúrák érzékenysége. Alapvető jelentősége lehet emellett az impulzusokban működő üzemmódoknak is (23., 29.). A sebészeti lézerek szöveti hatását a direkt klinikai, a szöveti és ultrastrukturális hatáson, a sebgyógyulás összehasonlító követéses vizsgálatán keresztül lehet megismerni. A sebészeti lézerek helyét és szerepét akkor tudjuk jól megítélni, ha összehasonlítjuk a szöveti hatásokat a hagyományos sebészeti eszközök (szike, elektrokauter) szövetekre gyakorolt hatásaival. Ezek alternatív megoldást kínálnak és alkalmazásuk során sok évtizedes tapasztalat halmozódott fel. A világszerte leginkább elterjedt CO₂-lézert célszerű kiindulásként választani, ennek szöveti hatásait részletesen elemezni, és a többi típust ehhez hasonlítva tárgyalni, majd az emberi alkalmazás során a szerzett ismereteket felhasználni. Miután megismertük a lézer szöveti hatásait, a humán alkalmazás előtt biztosítani kellett a műtési terület környéki ép szövetek, a beteg és a műtői személyzet védelmét – az esetenként többszáz fokok hőmérsékletű sugártól, narkózis esetén pedig meg kellett akadályozni a tubus átfúrását és az altató gázok robbanását. Az endolaryngealis CO₂-lézerműtétek – a megelőzően alkalmazott laryngomicrochirurgiai beavatkozások alternatívája volt. Ezért az első két év után összehasonlítottuk a kétféle módszert, eldöntendő, hogy melyik módszert alkalmazzuk a továbbiakban.

A szájüreg-garat-gége bonyolult térbeli felépítésével a tápcsatorna és a légutak cranialis szakasza életfontos vegetatív és társadalmi funkciók – légzés, rágás, nyelés, táplálkozás, beszéd – anatómiai alapja, amelyek csonkolásának lehetséges mértéke – rekonstrukciós lehetőségek hiányában – erősen korlátozott. Másképpen megközelítve, kiterjedt tumorokat csak abban az esetben lehet eltávolítani, ha biztos rekonstrukciós lehetőségekkel rendelkezünk, amelyek garantálják az életfontosságú funkciókat. A korábbi munkáinkban leírtuk (30.) az általam módosított PM myocutan szigetlebenszövet és alkalmazását - az alsó garat hátsó fala kivételével - az összes fej-nyaki lokalizáció nagyméretű

defektusának helyreállítására. Mivel azonban bizonyos szövethiányok esetén még ez a lebeny is tömegesnek bizonyult a későbbiekben, értékeltük a beteg életminőségét (31., 32., 33., 34., 35., 36.) a helyreállítás anatómiai pontossága, a funkció és az esztétikum szempontjából. Nagyszámú műtét alapján meghatároztuk az indikáció körét, illetve további rekonstrukciós műtéti megoldásokat honosítottunk meg hazánkban azokra az esetekre, amikor a PM lebenynél kedvezőbb eredményt érhetünk el vagy ritkán előforduló paraméterek között kényszerülünk rekonstrukcióra. Ezeknek a műtéti megoldásoknak életmentő szerepük van mindaddig, amíg nem pótolhatjuk onkológiailag egyenértékű, de nem csonkoló eljárásokkal.

Az utóbbi tíz év prospektív és randomizált klinikai vizsgálatai megerősítették a komplex onkoterápia második komponensének, a **sugárterápiának** a központi szerepét a fej-nyak rákok kezelésében (37., 38.). A számítógépes hardver- és szoftverfejlesztésekben, valamint a képalkotó eljárásokban rejlő lehetőségek kihasználásával a teleterápiás sugárkezelés ma már 3D-s konformális. Így a daganatos szöveti térfogat nagyobb dózissal kezelhető, általában jelentős mellékhatások nélkül (39.). A daganat lokális kiújulásának kockázatát a dózis emelésével lehet csökkenteni. A dóziseszkaláció egyik biztonságos módszere az intersticiális brachiterápia. A nagy dózis teljesítményű Ir-192 intersticiális brachiterápiát (BT) nemzetközi vonatkozásban is elsősk között vezettük be a nyelvgyökrák kezelésében (40., 41.). A nagy dózisú, definitív sugárkezelést egyedül vagy kemoterápiával kombinálva egyre gyakrabban alkalmazzák, mint szerv- és funkciómegőrző kezelést a csonkoló műtétek helyett. Szervmegtartó kezelésnél a műtét ún. második vonalbeli eljárás („salvage”sebészet), a lokoregionális recidívák kezelésére (38., 42., 43., 44.). Az utóbbi években a szájüregi, garat és gégetumorkok, köztük különösen a nyelvgyökrák esetében is a szervmegőrzést hangsúlyozzák, mert a nyelvgyöknek kritikus szerepe van a beszédben, nyelésben és a légút formálásában (45., 46.). A nyelvgyökrák elhelyezkedése miatt sokáig rejtve marad, és későn kerül felismerésre. A késői felismerés miatt a lokoregionális relapsus aránya a nagy dózisú sugárkezelés ellenére is jelentős. A lokoregionális recidívákat radikálisan operáljuk, és a létrejövő defektusokat rekonstruáljuk. A műtét jelentősen megterheli a beteget és – a rekonstrukció ellenére – több-kevesebb funkcionális deficitet okozhat. A salvage műtét értéke és az ide vonatkozó prognosztikai faktorok még nincsenek jól meghatározva, de úgy ítéljük meg, hogy a kizárólagos kiterjesztett műtéti megoldással szemben – a betegek egy részének teljes gyógyulása, illetve a reziduális tumorok csökkentett kiterjesztésű műtéteinek lehetősége miatt – fontos és biztató alternatívákat jelent. A fenti megfontolások miatt Intézetünk gyakorlatában is előtérbe került a szájüregi (nyelv, szájfenék) és garatrák (pl. nyelvgyök) nagydózisú definitív sugárkezelése, újabban kemoterápiával kombinálva. A többszáz különböző fej-nyaki lokalizációjú primer tumor sugárkezelését a nyelvgyökrákos betegek csoportján szemléltetjük.

A komplex onkológiai kezelés új lehetősége az **immunterápia**, relatíve specifikus daganatellenes kezelési modalitás, melyben az immuneffektor mechanizmusok aktiválása révén érünk el mintegy indirekt módon a daganatsejtek, illetve a tumorszövet pusztulását. A sikeres

immunterápiának az a feltétele, hogy a daganatsejtek tumorantigént és hisztokompatibilitási antigéneket is expresszálnak. Emellett szükség van arra is, hogy maguk a daganatsejtek érzékenyek legyenek az effektor-mechanizmusok iránt, és harmadrészt az effektor sejtek maguk is megfelelő számban és aktivitással legyenek jelen a tumorszövetben. Több lehetséges megközelítési mód van immunterápiás stratégiák kialakítására. Ezek között az egyik az, amelynek során olyan citokinekkal kezelik a daganatos beteget, vagy magát a daganatszövetet, amelyek a daganatellenes immuneffektor mechanizmusokat stimulálják. Sokáig a szájüregi vagy szélesebb értelemben a fej-nyaki laphámrákot nem tekintették immunterápiás targetnek. Újabb immunológiai vizsgálatok arra utalnak (47.), hogy ez a daganatféleség is racionális célpontja lehet az immunterápiás protolloknak. A lokális interleukin-2 (IL2) kezelést elsőként neoadjuváns immunoterápia formájában dolgozták ki a szájüregi rákok kezelésére, amely a sebészi eltávolítást előzi meg. Egyes vizsgálatokban rekombináns humán interleukin-2-t használtak, míg mások esetében leukocita eredetű IL-2 készítményt alkalmaztak, különböző fej-nyaki daganatok esetében (3-6.). A rekombináns IL2 adagolása esetén igen eltérő válaszarányt észleltek (6-65%) (48.). Fázis-III vizsgálatokban szájüregi rákos betegek esetében a rekombináns humán IL2 adagolás szignifikánsan megnyújtotta a betegségmentes és a teljes túlélést (49.). Az ún. természetes IL2-vel (leukocita eredetű interleukin keverék, más néven Multikine) fázis-II vizsgálataiba 30-50%-os válaszarányt értek el (50., 51., 52., 53.). Egy másik vizsgálatban ezen Multikine készítménnyel, ahol alacsonyabb dózisokat is használtak (400 IU/nap), hasonló válaszarányokat értek el (54.). Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy a természetes interleukint tartalmazó citokin keverékek adagolása lehetséges szájüregi rákban neoadjuváns formában és ennek kedvező biológiai hatása is van.

A fentiek alapján a disszertáció célkitűzései az alábbiak.

Célkitűzések

- 1. A fej-nyaki rákok epidemiológiai és etiológiai helyzetének vizsgálata Magyarországon**
- 2. A lézersebészeti eljárások kidolgozása és bevezetése hazánkban fej-nyaki rákok kezelésére**
- 3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése**
- 4. A fej-nyaki rákok sugárkezelése és a salvage műtétek kidolgozása és bevezetése hazánkban**
- 5. Immunterápia alkalmazása fej-nyaki rákok kezelésére**
- 6. A fej-nyaki rákok progressziójának genomikai vizsgálata**

II. Anyag, módszer, betegcsoport, műtéti technika

1. Fej-nyak daganatok epidemiológiája

A Nemzeti Rákregiszter és a Központi Statisztikai Hivatal és az IARC adatai és évkönyvei alapján elemeztük a hazai daganatos halálozást és incidenciát.

1.1. HPV-vizsgálatok fej-nyaki daganatokban (55., 56., 57.)

Betegek

136 beteg szájüregi, garat- és gégerákjának szövetmintáját dolgoztuk fel. További 41 beteg laphámpapillomáit is vizsgáltuk. Minden mintából szövettani és párhuzamosan HPV-PCR vizsgálat történt.

Polimeráz láncreakció (PCR)

A fixálatlan szövetmintából vagy formalin-fixált paraffinba ágyazott szövetből DNS-t izoláltunk PCR vizsgálatok céljára. A vírusok tipizálására összesen 34-féle PCR primert használtunk előzetesen ismertetett közleményünk alapján (57.).

Statisztikai analízis

A betegek életkorát, az elváltozások lokalizációját és szövettani típusait, a HPV-pozitivitást vagy -negativitást, illetve a kimutatott HPV típusokat adatbázisban kódolva tároltuk. BMDP90 statisztikai software programcsomag segítségével, a tárolt adatok egymásközi összefüggését és ezek szignifikanciáját a következő módszerekkel vizsgáltuk: az adatok gyakorisági eloszlása (BMDP 2D), „two-way” és „multiway” gyakorisági táblázatok (BMDP 4F), correlatios matrix (BMDP 3D).

1.2. Bleomycin mutagén teszt (58., 59.)

Betegek

156 fej-nyak daganatos beteg esetében végeztük el a mutagén tesztet.

Átlagéletkoruk: $52,5 \pm 9,1$ év volt.

A 295 egészséges kontrollszemély között 146 nem dohányzott (átlag életkor: $49,6 \pm 10,3$ év), 149 pedig dohányzott (átlag életkor: $50,3 \pm 8,9$ év), de alkoholt nem fogyasztott.

Módszer

a) Konvencionális kromoszóma analízis

b) Bleomycin teszt

A 2. osztódási ciklus bekövetkeztéig, 72 óráig tenyésztettük a lymphocytaikat. Ennek lejárta előtt 5 órával $30 \mu\text{g/ml}$ végkoncentrációban bleomycinnel kezeltük a sejt kultúrákat, amit Colcemides blokkolás és a szokásos sejt feltárás, illetve festés követett. A mutagénnel szembeni hiperérzékenység küszöbét a Hsu által is használt 1 törés/sejt értéknél vontuk meg (60.).

Statisztikai módszerek

Konvencionális kromoszóma analízisnél az eredmények összehasonlításához Wilcoxon- és χ^2 -tesztet használtunk (10., 24.). A bleomycin-teszt b/c átlagértékeit Student - féle t-próbával, illetve Mann-Whitney U-teszttel, az életkor mutagén érzékenységre irányuló hatását pedig regressziós analízissel vizsgáltuk (61.).

1.3. Génpolimorfizmus vizsgálatok (62.)

Betegek

293 fej-nyak rákos beteg (264 férfi, 29 nő) valamint nem, életkor és dohányzási szokások szerint illesztett 238 egészséges, daganatmentes kontrollszemély (215 férfi, 23 nő) SNP (single nucleotide polymorphism) analízisét végeztük el. A betegek átlagéletkora 54,5 év (tartomány: 25-81), a kontrolloké 53,1 év (tartomány: 25-81) volt.

A fej-nyak rákok megjelenésének kor szerinti megoszlása: ≤ 40 év, 2,2%; 41-45 év 10,0%; 46-55, 47,5%; 56-65, 30,0% és >65 10,0%. A betegek döntő többsége, 88,7%-a férfi a 11,3%-a nő. 137 esetben voltak adataink a dohányzási szokásokról, eszerint 91,9% dohányzik és csak 8,1% nem. A dohányosok közé soroltuk azokat is akik most már nem, de korábban erősen dohányoztak. Lokalizáció szerint 5 csoportot (ajak 5, szájüregi 88, garat 52, gége 52, nyálmirigyek és tonsillák 8) különítettünk el.

Genotipizálás:

A DNS repair gének polimorfizmusának vizsgálata az előzetes közleményünkben leírtak szerint történt (62.).

Statisztikai analízis

A statisztikai analízis során Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk és a számításokhoz a GraphPad Instat szoftvert vettük igénybe. Az eredményeket $p < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak.

1.4. Hormonszintek vizsgálata fej-nyak laphámrákban (113., 114.)

Betegek

A 130 férfibeteg átlagéletkora 52,1 év, a medián érték 50 (34–76) év volt. 47/130 beteg (36,2%) 47 évesnél fiatalabb volt.

Módszer

A szérumból teljes körű szteroidhormon: ösztadiol (E2), progeszteron (PROG), tesztoszteron (TE) szintje került meghatározásra. Az adenohypophysis hormonjai közül a folliculusstimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH) és prolaktin (PROL) szintjét határoztuk meg (63.).

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat a BMDP statisztikai programcsomag felhasználásával végeztük. A betegek klinikai paraméterei és a hormonszintek túlélést befolyásoló hatását Kaplan-Meier-féle túlélési függvényekkel írtuk le, majd a különbségeket Mantel-Cox próbával elemeztük.

2. Fej-nyaki daganatok sebészetében alkalmazott módszerek

2.1. Lézerrel végzett állatkísérletek (23., 24., 25., 26., 64., 65.)

2.1.1. A CO₂-lézer-sugár szöveti hatásának vizsgálata (3., 23.)

10 Wistar albinó patkányt (7 hím, 3 nőstény) éteres előkészítés után intraperitonealisan adott Inactinnal (5 mg/testtömeg-kg) altattunk. Az állatokat patkánypadon rögzítettük, majd eszközzel a szájüreget feltártuk, így mind a nyelv, mind a bucca hozzáférhetővé vált (1. ábra). 0,1, 0,2, 0,5 s expozíciós idő mellett, 5-10-15-20-25 W teljesítményt és 0,2 mm-re fókuszált sugarat alkalmazva sebéseket hoztunk létre az állatok nyelvéen és buccáján. A kísérletsorozat végén az állatokat leöltük, az ejtett sebeket kimetszettük, majd 10% formalinban rögzítettük. Paraffinbeágyazás után 7 µm vastag metszeteket készítettünk, és azokat hematoxin-eozinnal megfestettük, majd fénymikroszkóppal vizsgáltuk. Okulármikrométerrel mértük a szövettani metszeten látható mikroszkopikus távolságokat. A nyert adatokat összegeztük, értékeltük és grafikusán ábrázoltuk (3., 23.).

2.1.2. A CO₂ –lézer-sugár beesési szöge jelentőségének vizsgálata (23., 24., 25., 27., 28., 65.)

Kísérleteinket két sorozatban végeztük. A kísérleti állatok Wistar patkányok voltak, azok szájüregében történtek a vizsgálatok

Az első vizsgálat sorozatban 10 Wistar albino 200 ± 10 g-os állatokat éteres előkészítése után intraperitonealisan adott chloralhydrattal (4 mg/testtömeg-kg) altattuk. Az állatokat patkánypadon rögzítettük, majd a szájüreget feltártuk és Scharplan 791 CO₂-lézerkészülék, AO mikromanipulátor és Zeiss OPMI I Operációs mikroszkóp segítségével 0,2 s expozíciós idő mellett 10 W és 20 W energiájú fókuszált lézersugárral sebéseket ejtettünk (1. ábra) a nyelv dorsalis és ventralis felszínén 30°, 45° és 60° beesési szög mellett. A kísérletek végén az állatokat leöltük, a sebeket kimetszettük (2. ábra), majd 10% formalinban rögzítettük. Paraffinbeágyazás után 7 µm vastagságú metszeteket készítettünk, ezt hematoxin-eozinnal megfestettük, majd fénymikroszkóp alatt vizsgáltuk. Okulár mikrométerrel mértük a mikroszkopikus távolságokat. Az adatokat összegeztük, értékeltük és grafikusán ábrázoltuk. A beágyazás során előzetes iránymegjelölés figyelembevételével arra ügyeltünk, hogy a metszés a nyálkahártyafelszínre beérkező lézersugárral egy síkban történjék.

A második kísérletsorozatban 10 CFY 200 ± 10 g tömegű fehér patkányok nyelvének dorsalis felszínén és a buccán hoztunk létre defektusokat. Éteres előkészítés után intraperitonealisan adott Inactinnal (5 mg/testtömeg-kg) hoztuk létre a narkózist. Az állatokat patkánypadon rögzítettük, a szájüreget feltártuk, majd Scalpel-1 és Tungsram TLS-25 típusú CO₂ –lézer-készülékek kézidarabját alkalmazva, 0,2-s expozíciós idő és 1 mm-es fókuszáltság mellett 5-10-15-20-25 W teljesítmény és 10°-20°-30°-40°-60°-90° beesési szögben hoztuk létre a léziókat. Az anyagok feldolgozása az első kísérletsorozatban alkalmazott módszer szerint történt.

2.1.3. A CO₂ lézersugárral elektrokauterrel és szikével végzett metszés szöveti hatásának vizsgálata (23., 65.)

A vizsgálatot 10 állaton (4 hím és 6 nőstény patkány) az első vizsgálatban leírt előkészítés és kísérleti feltételek mellett végeztük. Az állatok nyelvén és buccáján a lézerkészülék 5-15-25 W teljesítménye, folyamatos üzemmódja és 0,2 mm-re fókuszált lézersugara mellett standardizált metszést ejtettünk. Ennek hossza 5 mm, mélysége 3 mm volt. Tur CH 4 típusú elektrosebészeti berendezéssel, 25-250-500 W teljesítménnyel, valamint egyszer használatos szikepengével ugyanezeket a standardizált defektusokat hoztuk létre. Az anyagfeldolgozás, az eredmények értékelése az első kísérletben leírtakkal azonos módon történt.

2.1.4. A CO₂-lézer és az elektrokauter alkalmazása utáni sebgyógyulás vizsgálata (23., 65.)

Az állatok előkészítése és a kísérleti összeállítás az első kísérletnek megfelelő volt. A 3. kísérletben részben leírt standardizált defektusokat 30 állat (17 hím és 13 nőstény) nyelvén, buccáján, és az előzőekben leírt készülékek alkalmazásával hoztuk létre. Ezen túlmenően minden állaton – nem operált területen – a lézerkészülék 0,2 s impulzus üzemmódja mellett, 5-10-15-20-25 W teljesítmény alkalmazásával hoztunk létre lézerdestrukciót. A műtétek utáni 2., 5., 10., 20. és 40. napon öltük le az állatokat. A sebeket először klinikailag vizsgáltuk, majd az első kísérletben leírt módon feldolgoztuk, és az adatokat értékeltük.

2.1.5. A CO₂- és ND-YAG lézersugár kombinált alkalmazása szöveti hatásának vizsgálata (23., 64.)

Állatkísérleteinkhez 200 g súlyú, fehér, hím patkányokat használtunk. Az állatokat éteres bódítás után i.p. adagolt 5 mg/kg Inactinnal elaltattuk, patkánypadon rögzítettük. Az állat nyelvén négy ponton, Coherent CO₂ és Meditec 100 lézerekkel, 1 mm-re fókuszált sugárral, 1 s-os időimpulzusokkal, különböző teljesítménykombinációkkal (5-25 W CO₂, 10-60 W YAG) krátereket hoztunk létre, ill. vágott sebet ejtettünk. A kétféle lézer kézidarabját egy fémkarral egymáshoz rögzítettük úgy, hogy a két sugárnyalábnak közös fókuszpontja legyen (3. ábra). Közvetlenül a műtét után 10 állatot, 7-14-21-28 nap után 5-5 állatot leöltünk, a nyelveket 10%-os neutrális formalinban rögzítettük, majd HE- és PTAH-festés után fénymikroszkóppal vizsgáltuk.

2.2. Sebészeti lézerrel végzett műtétek (2., 4., 27., 28., 66., 67., 68., 69., 70., 71.)

A műtéteket fiziológiás sóoldattal átitatott nedves gézlappal izolált területen végeztük. A bőrelváltozásokat, a jóindulatú szájüregi és orrgarat-műtéteket – 1%-os Lidocainnal – helyi érzéstelenítésben, a szájüregi, -garatrákokat, továbbá az összes gégeműtétet az általunk leírt módon

narkózisban (69.) végeztük. Rosszindulatú daganatok esetén, a sebszáron szövettani kontrollt végeztünk.

A betegeket fél évig havonta, 1 évig 2 havonta, 3 évig félévente, utána évente kontrolláltuk.

A műtéteket Scalpel-1, Tungsram TLS 25, Tungsram TLS 62, System Coherent 400, valamint a Sharplan 1040 berendezésekkel végeztük. A felsorolt CO₂-lézersebészeti berendezések közül a TLS 25-ös 20 W-os, a Scalpel és Coherent 25 W-os, a Sharplan 40 W-os, a TLS 62-es 60 W-os teljesítményre képes. Ezen túl rendelkezésünkre áll Diomed 630 PDT dioda lézer 30 W-os teljesítménnyel (Model T2USA), illetve Combolaser készülék is, amely CO₂- és Nd:YAG lézerfény kibocsátására egyaránt alkalmas (Lasermatic, Finland). A beavatkozás során a személyzet és a beteg egyaránt az előírt védőfelszereléseket használta. A lézeres beavatkozásokat az elváltozások helye, mérete szerint helyi érzéstelenítésben ambulanter, illetve osztályos bennfekvéssel pedig helyi érzéstelenítésben vagy intubációs narkózisban végeztük. Rosszindulatú daganatok esetén az ép szél is kontrolláltuk szövettanilag.

2.2.1. Az általunk szerkesztett új szájúregi endoszkópok alkalmazása CO₂-lézerrel végzett műtétek esetén (23., 27., 28.)

A szájúreg különböző részeinek (egyenes irányban történő) eléréséhez szükséges beesési szög mérésére speciális eszközt szerkesztettünk. A műszer két fémcsőből áll, ezeknek egymásban való eltolásával mérhető a lézersugár lehetséges iránya és a szöveti felszín által bezárt szög. A műszerrel először modellen végeztünk méréseket annak eldöntésére, hogy a szájúreg különböző területeinek kezeléséhez milyen szögben tudjuk a lézersugarat vezetni (4. ábra), majd ugyanazokat a méréseket 30 beteg szájúregében végeztük el (5. ábra). Vizsgáltuk az ajak, a bucca, a nyelv, a szájfenek, az íny, a légyszájpad-uvula a vestibulum különböző területeire vonatkozó lehetséges beesési szögeket. A kapott eredményeket összegeztük.

A Sharplan 791, Scalpel-1, Tungsram TLS 25 CO₂-lézer-készülékekhez – a lézersugár reflexiójának kivitelezéséhez – szájúregi lézersebészeti endoszkópokat szerkesztettünk. Az endoszkópokat először modellen próbáltuk ki, majd alkalmaztuk a klinikai gyakorlatban (4. ábra).

Fixtükrös endoszkópokat úgy készítettünk, hogy a lézerkészülék kézidarabjára, a lézersugár haladási irányára 45°-os szögben síktükröt helyeztünk úgy hogy a lézernyaláb a szöveti felszínt defókuszállódás nélkül érje el (6. ábra).

Forgótükrös endoszkópunkat a fixtükrös modell továbbfejlesztésével konstruáltuk. Ebben az esetben a kézidarab végén a lézersugár haladási irányára merőleges tengely körül elforgatható síktükröt helyeztünk. A síktükrő elforgatását egy fogaskerék segítségével a kézidarabról tudtuk irányítani, így a lézersugár úgy juttatható a kívánt felszínre, hogy a kézidarab mozgása nélkül 90°-os beesési szöget be tudunk állítani (7. ábra).

2.2.2. A CO₂-lézer alkalmazása fej-nyaki bőr daganatok kezelésére (22, 23, 66, 67)

1980-2007 között 6137 beteget operáltunk (1. Táblázat) fej-nyaki bőrelváltozás miatt Intézetünk Fej-Nyaksebészeti Osztályán.

1. Táblázat

Bőrelváltozások miatt 1980-2007. között operált betegek

<i>BŐR</i>	<i>Esetszám</i>	<i>Férfi/nő (%)</i>	<i>DFS átlag (hó)</i>	<i>Recidíva arány</i>
Benignus	2609	35,3/54,7	28,5 (3-86)	3%
Malignus (T ₁ -T ₄)	3528	56,4/43,6	27,6 (2-85)	19%

Köztük 2609 jóindulatú és 3528 rosszindulatú daganat lézer műtétjét végeztük. A léziók főleg az arcon és a nyakon fordultak elő.

A leggyakoribb indikáció benignus folyamatok esetén csökkenő sorrendben: sugárzás okozta vagy seborrhoeás keratosisok, heg-keloidok, fibrosisok, fibromák, naevusok (flammeus és areneus), teleangiectasiák, haemangiomák, tetoválás, acné, rosacea, rhynophyma.

A rosszindulatú daganatok döntő többsége basalsejtes rák volt, elvéve fordult elő laphámrák és orsósejtes rák. A kezelt bőrrákok 89,4%-a T1-T2-es, 10,6%-a T3-T4-es volt. A T3-T4-es tumorok esetében a radikális műtétet nem lehetett elvégezni. A férfi/nő arány 56/44%.

A CO₂-lézer-sugárral három típusú beavatkozást végeztünk: koagulációt 5-10 W teljesítménnyel, a bőraljáig terjedő elgőzölögtetést (vaporizációt) 10-15 W teljesítménnyel (8. ábra) és excíziót (9. ábra) 20-25 W teljesítményű sugárral. A létrehozott defektusok szélét annak méretétől függően varrtuk össze (10. ábra), vagy – főleg, ha a basalis membránt nem sértettük - nem varrtuk össze. A műtéteteket az elváltozás kiterjedésétől függően egy vagy több ülésben végeztük.

A műtétek során a naevus flammeus, rosacea egyes eseteiben koagulációt, keratosisok, haemangiomák, tatu, teleangiectasia, granuloma teleangiectaticum, cavernosus haemangioma, fibroma, hegkimetszés, tetoválás, naevus és rosszindulatú elváltozások esetén evaporizációt vagy excíziót végeztünk. Evaporizáció esetén rétegről-rétegre haladtunk a mélyebb szövetek felé, excízió során az elváltozás mellett az éppen metszést ejtettünk lézerrel, majd a seb szélét felemeltük, és rétegről-rétegre haladtunk, miközben a megfeszülő, láthatóan 1 mm-nél nagyobb átmérőjű ereket lekötöttük vagy ND-YAG lézerrel, vagy elektrokauterrel koaguláltuk. Az összes többi fej-nyak lokalizációban (szájüreg, garat) is így végeztük az excíziót.

2.2.3. A CO₂-lézer alkalmazása szájüregi daganatos elváltozások kezelésére (22, 23, 66, 68, 70)

1980-2007 között Intézetünk Fej-Nyaksebészeti Osztályán 125 jóindulatú, 45 premalignus és 253 rosszindulatú szájüregi elváltozást távolítottunk el lézerrel (2, 3. Táblázat).

2. Táblázat

Szájüregi elváltozás miatt 1980-2007 között operált betegek

<i>AJAK, SZÁJÜREG</i>	<i>Esetszám</i>	<i>Férfi/nő (%)</i>	<i>DFS átlag (hó)</i>	<i>Recidíva arány</i>
benignus	125	18,2/81,8	18,4 (3-53)	8.2%
premalignus	45	56,2/43,8	40,2 (3-77)	4%
malignus	253	70,9/29,1	25.85 (1-85)	25.3%

3. Táblázat

Szájüregi rák miatt 1980-2007 között operált betegek

<i>AJAK, SZÁJÜREG</i>	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>
T1	65,4%	-	-
T2	5,95%	18,3%	-
T3	0,18%	2,42%	0,86%
T4	0,34%	3,55%	3,0%

A jóindulatú elváltozások és praecancerosisok között, haemangioma, fibroma, cysta, papilloma, leukoplakia fordult elő, a rosszindulatú daganatok laphámrák voltak. Az elváltozások a szájüreg legkülönbözőbb területeiről indultak ki. A rosszindulatú daganatok 89,5%-a T1-2, 10,5%-a T3-4-es volt. Ez utóbbiak esetében a radikális műtét ellenjavallt, a lézer beavatkozás palliatív célú volt. A műtéteket jóindulatú elváltozások és praecancerosisok esetén 3 cm átmérőig helyi érzéstelenítésben, ennél nagyobb, továbbá rosszindulatú daganatok esetén intubációs narkózisban végeztük. A CO₂-lasert 5-10 W teljesítménnyel jóindulatú nyálkahártya-elváltozások esetében koagulációra (11. ábra), 15-20 W teljesítménnyel a nyálkatáryán túllépő nem malignus elváltozások esetén evaporizációra (12. ábra), 20-25 W teljesítménnyel a 0,5 cm-es rosszindulatú elváltozások evaporizációjára és az ennél nagyobbak kimetszésére használtuk (13. ábra). A mélybe terjedő sebzéseket összevarrtuk.

2.2.4. A CO₂- és ND-YAG lézer kombinált alkalmazása szájüregi és orrgarati elváltozások kezelésére (22, 23, 26, 72)

1980-1991 között 16, 1980-1994 között 51 esetben végeztünk műtétet a szájüregi és mesopharynx nyálkahártyán. A betegek életkora 38-75 év között változott. Közülük 12-nek volt súlyos véralvadási zavara részben májbetegség, részben egyéb okból szükséges gyógyszeres antikoaguláció miatt. Az elváltozások szövettani megoszlása hasonló volt a CO₂-lézerrel operált szájüregi elváltozásokéhoz.

A műtéteket Coherent 400-as CO₂ és Aesculap Meditec 100, illetve Combo lézer típusú készülékeinkkel végeztük a két sugár egy pontban történt fókuszálása után. Az alkalmazott teljesítmények a CO₂-lézer esetében 10-25 W, a Nd:YAG lézer esetében 25-60 W között változtak az eltávolítandó szövet mennyiségétől és vérzékenységétől függően. Vérzékenyebb szövetek esetén a fenti határokon belül a Nd:YAG lézer teljesítménye volt a nagyobb, kevésbé vérzékeny szövetek esetén pedig a CO₂-lézeré. A műtétek során a kisebb pontszerű vérzéseket kisebb (25-30 Watt) teljesítményű Nd-YAG lézerrel koaguláltuk (**14.**, **15. ábra**).

2.2.5. A CO₂-lézer alkalmazása gégeelváltozások kezelésére (2., 4., 22., 23., 66., 68., 70., 71., 72., 73., 74.)

Az Országos Onkológiai Intézet Fej-Nyaksebészeti Osztályán 1980-2007. között összesen 848 gége elváltozást operáltunk CO₂-, illetve CO₂- és Nd:YAG lézerrel 1980 és 2008 között, ezek közül 129 tartozott a légcső- (33%) vagy a gégestenosisok (67%) közé. A tracheaszűkületek legnagyobb része (80%) férfiakban fordult elő, míg a gégeszűkületek túlnyomó többsége nőkben (67,6%). A laryngotrachealis stenosisok Myer-Cotton (75.) szerinti osztályozása szerint betegeink 71%-a I-es, 29%-a II-es fokozatba volt sorolható. A betegeket több alkalommal, átlagosan 2-3 kezelésben kellett részesíteni. A lézerrel operált további gégeelváltozások 55%-a jellemezhető benignus, 16%-a premalignus és 29%-a malignus hisztológiával. A benignus elváltozások negyedét polypok, szintén negyedét egyéb jóindulatú daganatok teszik ki, ezen túl az előfordulás csökkenő sorrendjében: gégevizenyőt, hangszalagcsomót, idült laryngitist, gégebénulást észleltünk. Benignus elváltozások mindkét nemben közel azonos arányban fordultak elő. A gégeelváltozások miatt operált betegek túlélési és recidívaadatait a 4. táblázatban tüntettük fel. A praecancerosisok (pachidermia, leukoplakia, papilloma) és malignus tumorok esetén a férfi/nő arány megközelítőleg 8,5/1,5 volt (**4.a. Táblázat**). A gége elváltozásainak esetszámait, a nemek százalékos megoszlását, a DFS-t (a recidívamentes túlélés hónapjainak számát, azok minimum- és maximum értékeit), valamint a recidívaarányt mutatja a **4.a Táblázat**.

4. a. Táblázat

Gégeelváltozások miatt 1980-2007. között operált betegek

GÉGE	Esetszám	Férfi/nő (%)	DFS átlag (hó)	Recidíva arány
stenosisok	129	60,2/39,8	25,73 (2-72)	31%
benignus	296	46,2/53,8	19,24 (2-79)	11%
pre malignus	163	86,5/13,5	17,3 (2-60)	23%
malignus	260	85,4/14,6	16,05 (1-79)	24,79%

A gége elváltozásainak esetszámai, nemek százalékos megoszlása, DFS: a recidívamentes túlélés hónapjainak száma (azok minimum- és maximum értékei), recidíva arány (**4.a. Táblázat**).

A malignus gégedaganatok TNM szerinti megoszlását a 4.b. táblázat tartalmazza.

4.b. Táblázat

Malignus gégedaganatok TNM szerint

GÉGE	N0	N1	N2
T1	66.8%	1.3%	-
T2	13.4%	10.8%	-
T3	1.8%	3.3%	0.3%
T4	-	0.6%	1.7%

Ismert távoli metastasisa a lézerműtét idején egy betegnek sem volt (valamennyi beteg M0 vagy Mx csoportba tartozott).

2.2.6. Az altatás és a lézerműtét kivitelezése (69.)

A műtéteket Coherent 400-as készülékkel intratrachealis narkózisban végeztük.

Az esetszám és az alkalmazott műtét összefoglalását az **5. Táblázat** tartalmazza.

5. Táblázat

1980-1982. között általunk bevezetett módon narkotizált és CO₂ lézerrel operált gégeműtött betegek

Diagnózis	Eset-szám	%	Műtéti megoldás	Eset-szám	%
<u>A gége jóindulatú betegségei</u>	11	13	Koaguláció	36	42
Chorditis oedematosa	1	1	Koaguláció		
Haemangioma chord.	3	4	Vaporizáció	3	4
Voc.					
Synechia chord. voc.					
<u>A gége raecancerosisai</u>	19	22	Vaporizáció	47	54
Papilloma chord. voc.	7	8	Vaporizáció		
Pachydermia chord. voc.			Vaporizáció		
Polyp chord. voc.	5	6	Vaporizáció		

<u>Malignus gégetumorok</u> Carcinoma chord. voc.	36	42	Excízió		
<u>Egyéb</u>					
Papilloma tracheae	1	1	Excízió		
Tumor tracheae	2	2	Excízió		
Tumor mesopharyngis	1	1	Excízió		
Összesen	86	100		86	100

A tubus sérülése – és a következményes altatógáz-robbanás megelőzésére, továbbá az ép gégestrukturák védelmére meghatároztuk (69.) a narkózis során használt gyógyszerek összetételét (**6. Táblázat**), a tubusméretet (férfi: 32-34 Ch, nők: 30-32 Ch), védelmet (alufólia) és pozicionálást (a hangrés hátsó része) a betegfektetést (hátrahajtott fej) a lézerkészülék és optikai rendszerének használatát és 1983-ban értékeltük az első 78 betegen végzett 86 gégeműtét tapasztalatát (69). Betegeink közül 23 nő, 55 férfi volt. Az átlagos életkor 49 év, legfiatalabb betegünk 8, a legidősebb 75 éves volt.

6.Táblázat

Az általunk alkalmazott narkózis jellemzői

Alkalmazott gyógyszer	Esetszám	%
Premedikáció		
Dolargan	86	100
Pipolphen	86	100
Atropin	86	10
Narkózis bevezetése		
Inactin	50	59
Althesin	33	38
Seduxen	3	3
Narkózis fenntartása		
Narcotan	66	77
Narcotan + Fentanyl	17	20
Fentanyl	3	3
Műtégi relaxáció		
Alcuronium	73	85
Pancuronium	8	10
Succinylcholin	5	5

Kivizsgálás és előkészítés után betegeinket Dolargan + Pipolphen + Atropin kombinációval premedikáltuk. A narkózis bevezetésére rövid hatású iv. narkotikumot adtunk. Az intubációhoz depolarizáló (succinylcholin), a műtégi relaxációhoz nem depolarizáló izomrelaxánsokat (alcuronium, pancuronium) adtunk. A mély narkózis fenntartására 68 esetben halothant alkalmaztunk és N₂O + O₂ keverékkel lélegeztettünk. Alumíniumfóliával burkolt flexibilis-tubussal intubáltuk 17 esetben a felületes narkózis, 3 esetben a beteg májkárosodása miatt Fentanyl adására kényszerültünk (**6. Táblázat**).

Nőknél 30-32 Ch, férfiaknál 3234 Ch, gyermekeknél 18 Ch méretű tubust használtunk. A tubust a bevezetés után Magill-fogóval a hátsó kommisszúrába helyeztük, hogy a hangszalagok a Kleinsasser vagy Weerda laringoszkóppal feltárhatók és a lézersugárral elérhetők legyenek. A tubus rögzítése, a mély narkózis és a teljes relaxáció elérése után a beteget hiperextendált helyzetbe hoztuk, majd beállítottuk CO₂-lézer-készülék optikai rendszerét, és elvégeztük a műtétet. A műtét befejezése és a laringoszkóp eltávolítása után a hiperextendált testhelyzetet megszüntettük, a narkózist és a relaxációt felfüggesztettük. A kielégítő spontán légzés visszatérte után extubáltunk.

1984 óta minden további lézerrel végzett gégeműtét esetén ezeken az elveken nyugvó narkózistípust alkalmaztunk jet technikával. Az endolaryngealis CO₂-lézer-műtétek a – megelőzően alkalmazott – laryngomicrochirurgiai beavatkozások alternatívája volt. Ezért az első két év után összehasonlítottuk a kétféle módszert, eldöntendő, hogy melyik módszert alkalmazzuk a továbbiakban.

2.2.7. A jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok laryngomicrochirurgiás és lézeres műtéteinek összehasonlítása (74.)

1969-1980 között 357 laryngomicrochirurgiai beavatkozást végeztünk intratrachealis narkózisban Kleinsasser szerint. A betegek átlagos életkora 42 év volt (21-67 év). Férfi: nő arány 298:59 (**7. Táblázat**).

7. Táblázat

A laryngomicrochirurgiás beavatkozások

Diagnózis	Betegszám	Recidíva	(%) recidíva
Chorditis-oedematosa	92	34	37
Énekes csomó	28	2	1
Pachydermia	34	8	24
Leukoplakia	34	5	15
Polyp	53	2	4
Papilloma	39	29	74
Amyloid tumor	8	2	25
Carcinoma in situ	69	14	20

A CO₂-lézer-műtéteket az általunk közölt módon végeztük (69.) intratrachealis narkózisban végeztük, 1980-82 között Coherent 400-as CO₂-lézer-készülékkel 111 jóindulatú endolaryngealis elváltozást in toto eltávolítottuk. A betegek átlagéletkora 49 év volt (12-82 év). Férfi:nő arány 74:37 volt (**8. Táblázat**)

8. Táblázat

A CO₂–lézerrel végzett műtétek

Diagnózis	A CO ₂ –műtétek száma	Műtéti típus	A recidívák száma	%
Chorditis-oedematosa	11	Koaguláció	0	0
Énekes csomó	3	Koaguláció	0	0
Pachydermia	8	Koaguláció	1	12
Leukoplakia	4	Koaguláció	0	0
Polyp	13	Exstirpáció	0	0
Papilloma	17	Exstirpáció	4	24
T1 rák primer	14	Chordectomy	0	0
Besugárzás utáni recidíva	41	Kiterjesztett chordectomy	2	4

2.2.8. Gégeszűkületek lézerműtétei (4., 22., 66., 70., 73., 74.)

1980-2007 között 129 – főleg gége részrezekció utáni – szűkületet operáltunk. Intratrachealis narkózisban látótérbe hoztuk a heges szűkületet, nedves gézlappal izoláltuk a környezetét. Beállítottuk a vezetőfényt és 30 W energiájú lézersugárral evaporizáltuk a szűkületet okozó hegtömeget, extubáltunk, majd beszéltettük a beteget.

2.2.9. Jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok lézerműtétei (22., 23., 66., 68., 70.)

1980-2007 között 202 jóindulatú gégeelváltozást operáltunk CO₂–lézerrel. A betegeket az általunk leírt módon intratrachealis narkózisban operáltuk. A műtéti területet nedvesen izoláltuk, az elváltozásokat 20-25 Watt teljesítményű CO₂–lézerrel evaporizáltuk (16., 17., 18. ábra).

2.2.10. Rosszindulatú gégedaganatok lézer műtétei (22., 23., 66., 68., 70., 71., 76.)

1980-2007 között 260 rosszindulatú gégedaganatot operáltunk lézerrel. A szövettani típus az esetek döntő többségében laphámrák volt (9. Táblázat).

A 260 beteg közül 159 glotticus kiindulású volt. A férfi/nő arány 139 (87%)/20 (13%), az átlagéletkor 61 év, a tartomány 29-82 év volt. A betegek közül 93 a 50-70 év közötti korcsoportba esett. In situ karcinómát az esetek 5%, T1-s tumort 66%, T2-t 29%-ban diagnosztizáltunk. Régionális áttétet 3%-ban, távoli áttétet 0%-ban találtunk. A betegek 97%-ában áttétet nem tudtunk kimutatni. A betegeket három csoportba soroltuk és eszerint tárgyaljuk tulajdonságaikat: 1., Primer gégetumorok (9.a. Táblázat); 2., Nyaki irradiáció után később kialakuló gégetumorok (9.b. Táblázat); 3., Recidív gégetumorok (9.c. Táblázat).

9.a. Táblázat

Primer gégedaganatok esetszámai, recidívaarány, utókezelés, követés és daganatmentes túlélés (DFS) adatai

PRIMER GÉGETUMOROK										
				UTÓKEZ.			Rec. arány	DFS átlag (hó)	Követés (hó)	Gyógyult, tu.mentes
Tu. status	Eset-szám	Prim.CO2 exc.után tu.mentes	Tu. rec.	Irrad.	Part.res.	TL				
Tis	4	4 (100%)					0%	34 (6-65)	34 (6-65)	4 (100%)
T1a	76	71 (93.4%)	5	29	4	4	6.58%	40 (2-64)	44 (2-80)	76 (100%)
T1b	25	21 (84%)	4	17			16%	36 (4-48)	45 (4-56)	25 (100%)
T2	21	13 (61.9%)	8	13	4	3	38.09%	12 (2-42)	22 (2-49)	21 (100%)
Össz.	126	109 (86.5%)	17	59 (46.8%)	8 (6.34%)	7 (5.55%)	13.5%	átl. 34.3	átl. 40.1	126 (100%)

Ismert távoli metastasisa a lézerműtét idején egy betegnek sem volt (valamennyi beteg M₀ vagy M_x csoportba tartozott).

9.b. Táblázat

Irradiáció utáni lézerműtétek esetszámai, recidívaarány, utókezelés, követés és daganatmentes túlélés (DFS) adatai

NYAKI IRRADIÁCIÓ UTÁN FELLÉPŐ GÉGETUMOROK										
				UTÓKEZ.			Rec. arány	DFS átlag (hó)	Követés (hó)	Gyógyult, tu.mentes
Tu. status	Eset-szám	Prim.CO2 exc.után tu.mentes	Tu. rec.	Kemoth.	Part.res.	TL				
Tis										
T1a										
T1b	10	6 (60%)	4	4		3	40%	9 (3-21)	20 (3-32)	10 (100%)
T2	19	10 (52.6%)	9	10		7	47.4%	11 (2-42)	22 (2-49)	19 (100%)
Össz.	29	16 (65.5%)	13	59 (46.8%)		10 (34.5%)	44.8%	átl. 10.31	átl. 21.3	29 (100%)

Ismert távoli metasztázisa a lézerműtét idején egy betegnek sem volt (valamennyi beteg M₀ vagy M_x csoportba tartozott).

9.c. Táblázat

Korábbi gégeműtéten átesett betegek esetszámai, recidívaarány, utókezelés, követés és daganatmentes túlélés (DFS) adatai

MŰTÉT UTÁN RECIDIVÁLÓ GÉGETUMOROK										
				UTÓKEZ.			Rec. arány	DFS átlag (hó)	Követés (hó)	Gyógyult, tu.mentes
Tu. status	Eset-szám	Prim.CO2 exc.után tu.mentes	Tu. rec.	Kemoth.	Part.res.	TL				
Tis										
T1a										
T1b	48	31 (64.58%)	17	7		11	35.41%	10 (3-26)	16 (3-34)	47 (97.91%)
T2	57	32 (56.14%)	25	10		13	43.85%	9 (3-32)	23 (3-48)	55 (96.49%)
Össz.	105	63 (60%)	42	17 (16.2%)		24 (22.86%)	40%	átl. 9.46	átl. 19.8	102 (97.14%)

Ismert távoli metasztázisa a lézerműtét idején egy betegnek sem volt (valamennyi beteg M0 vagy Mx csoportba tartozott).

A betegeket az általunk leírt intratrachealis narkózisban operáltuk. A nedvesen izolált műtési területen a makroszkópos ében haladva a malignomát Coherent 400-s 25 Watt teljesítményű lézerrel exstirpáltuk, lézer–cordectomiát vagy kiterjesztett lézer– cordectomiát végeztünk (19. ábra).

2.2.11. Garatváltozások lézerműtétei (22., 23., 66., 68.)

1980-2007 között 518 lézerműtétet végeztünk a garat elváltozásai miatt. Ebből 461 jóindulatú, 90 praecancerosis, 67 T1-T3-as rosszindulatú elváltozás volt. A garat elváltozásainak zöme a benignus (74,6%) csoportba tartozott, ezek között a leggyakoribb elváltozás a haemangioma volt, majd fibroma, cysta, papilloma következett. A premalignus csoportba sorolt leukoplakia előfordulási aránya a nemekben közel azonos. A garat elváltozásainak megoszlását és recidívaarányát a **10.a. Táblázat**, a malignus daganatok TNM szerinti megoszlását a **10.b. Táblázat** szemlélteti. A kiindulási hely főleg az orrgarat laterális fala volt.

Lézerrel operált garatváltozások

10.a. Táblázat

Garat elváltozások esetszámai, nemek százalékos megoszlása

GARAT	Esetszám	Férfi/nő (%)	DFS átlag (hó)	Recidíva arány
Benignus tumor	461	50,8/49.2	24,35 (3-72)	18,1%
Premalignus tumor	90	55,1/44.9	23,1 (3-75)	19,6%
Malignus daganat	67	71/29	16,05 (1-79)	21,3%

DFS: a recidívamentes túlélés hónapjainak száma (azok minimum- és maximum értékei), recidívaarány.

10.b. Táblázat

Malignus garatdaganatok TNM szerinti megoszlása.

GARAT	N0	N1	N2
T1	50,7%	6%	-
T2	11,8%	14,3%	0,2%
T3	0,6%	3,6%	5,3%
T4	-	1,5%	6%

Ismert távoli metasztázisa egy betegnek sem volt (valamennyi beteg M₀ vagy M_x csoportba tartozott).

A 3 cm-nél kisebb átmérőjű jóindulatú és praecanceroticus elváltozásokat helyi érzéstelenítésben, a nagyobbakat – a leírt módon (69.) – narkózisban koaguláltuk, vaporizáltuk. Az alkalmazott lézer teljesítménye 20 Watt volt. A műtéti területet nedvesen izoláltuk.

A carcinomák döntő többsége laphámrák volt, és főleg az orrgarat lateralis falán helyezkedtek el. A hátsó garatfalán 4 műtetet végeztünk. A 0,5 cm-es rákokat evaporizáltuk, az ennél nagyobbakat excindáltuk (20. ábra). Az excíziót intratrachealis narkózisban, 25 Watt teljesítményű CO₂ lézerrel végeztük. A mélyre terjedő sebzéseket összevarrtuk.

3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése (31., 32., 33., 77., 78., 79., 81., 82.)

3.1. Fej-nyaki daganatok rekonstrukciós műtétei

A műtéteket intratrachealis narkózisban, radikálisan, az ép szélék intraoperatív szövettani kontrollja mellett, nyaki áttétek esetén monoblokkban végeztük. A betegeket fél évig havonta, egy évig 3 havonta, három évig félévente, utána évente kontrolláltuk. A betegek primer tumorának kiirtása utáni defektusok és a felhasznált lebenyek jellemzőit az 11., 12., 13. Táblázat foglalja össze.

11. Táblázat

Rekonstrukciós műtéttel kezelt betegek életkormegoszlása

	Legfiatalabb beteg	Legidősebb beteg	Átlagéletkor
Nasolabialis lebeny	40	73	58,2
PM lebeny	33	78	52,8
Alkarlebeny	26	77	51

12. Táblázat

Pótlendő szövethiányok mérete különböző műtéti megoldások esetén

	Szövethiány felszíne	Szövethiány felszíne (legnagyobb)
Nasolabialis lebeny	3 x 2 cm	5 x 3 cm
PM lebeny	4 x 6 cm	8 x 11 cm
Alkarlebeny	4 x 6 cm	8 x 10 cm

13. Táblázat

Rekonstrukciós módszerek a különböző anatómiai lokalizációkban

	Nyelv	Szájfenék	Tonsillo-lingualis régió	Nyelv-gyök	Meso-pharynx (hátsó garatfal)	Hypo-pharynx	Bucca	Összes
Nasolabialis lebeny	3	23	-	-	-	-	-	26
PM lebeny	34	49	29	16	5	16	1	150
Alkarlebeny	43	42	31	9	2	6	13	146

3.2. Saját módosítású buccalis lebeny alkalmazása száj-orrgerati szövetpótlásra (31., 77., 78.)

Öt év (1996-2001) alatt hat beteg közepes vagy annál nagyobb száj-, orrgerati lágyrész-defektusát állítottuk helyre a buccából nyelezett transzpozíciós lebennyel. A tumoros folyamat besorolása T2NoMo-T4NoMo, illetve T2N2Mo, amely között volt egy reziduum és egy lokális recidíva.

A defektusok a tonsillolinguális területről kiinduló exofitikus, a szomszédos területekre terjedő rosszindulatú daganatok radikális kiirtása után (egy kivétellel) jöttek létre. A primer tumort a radikális nyaki disszekció valamelyik típusa után az alsó ajak, mentum és mandibula paramedián átvágása után exstirpáltuk. A legkisebb felszínű defektus a lágy szájpadról, a legnagyobb az elülső garatív környékéről, a többi a szájfenék hátsó feléről és a nyelvgyökről eltávolított tumor helyén alakult ki.

A primer tumor kiirtása után megmértük a defektus mélységét, szélességét és hosszúságát. A szövethiányok 4x2, illetve 7x3,5 cm közöttinek bizonyultak. A defektus mélysége 0,5–1 cm volt. A méreteket a defektus szomszédságában kijelöltük a pofa nyálkahártyáján és ebben a méretben preparáltuk ki a lebenyt U alakban úgy, hogy felemeltük a nyálkahártyát, és alatta a defektus mélységével megegyező méretben a lágyrészeket, majd a kipreparált lebenyt a defektusba forgattuk, és öltésekkel a defektus széléhez varrtuk. A lebeny nem tartalmazott m.masseter rostokat. A donor területet öltésekkel zártuk. Miután az átvágott mandibulát ÁO lemezzel rögzítettük, zártuk a lágyrészeket (21. ábra). Az összes beteg – 1 kivételével – 50–66 Gy posztoperatív besugárzásban részesült.

3.3. Nasolabialis lebeny alkalmazása szájüregi szövetpótlásra (31.)

A szájüreg elülső és középső harmadában lévő 23 beteg T₁-T₂-es szájfenéki és 3 beteg T2-es nyelvre is terjedő laphámrákjának eltávolítása után visszamaradó minimálisan 3x2 cm, maximálisan 3x5 cm-es szövethiányának pótlására használtuk ezt a lebenyt.

A nasolabialis redőben a defektus méretével megegyező nagyságú bőrszigetet képezünk, majd subcutan nyelet képezünk úgy, hogy a lebeny az a. faciálisból, illetve az azzal – radikális nyaki disszekció során történt leköttése esetén a – kollaterálisokat képező a.labii superiorból kapja vérellátását. A pofanyálkahártyán ejtett metszésen keresztül a szájüregbe húztuk a lebenyt, majd a defektusba varrtuk és a donor területet zártuk. A lebeny subcutan nyele a két fogsor közé kerül, így – ha nincs foghiány – a nyél szélességében a fogakat el kell távolítani. A lebeny beépülése, de legkevesebb 3 hét múlva a lebeny nyelét második ülésben átvágtuk (22. ábra).

3.4. Saját módosítású PM myocutan lebeny alkalmazása garat hátsó fali szövethiány pótlására (31., 32., 33., 34., 35., 79., 81.)

Intézetünkben 1981-2007 között 150 esetben használtunk saját módosítású PM szigetlebenyt a legkülönbözőbb lokalizációjú és méretű szájüregi-garatdefektusok helyreállítására. Közülük az első 50 beteg képezte kandidatúrám (4) tárgyát. Jelen értekezésben 150 beteg rekonstrukciójának tapasztalatait, illetve a kandidatúrában nem tárgyalt hátsófali defektusok helyreállítását értékelem (11., 12., 13. Táblázat).

1985-2007 között öt beteg nagyon ritka, a hátsó garatfalra lokalizált, az epiglottis felső szélének magasságától a nyelőcső első fiziológias szűkületéig húzódó kb. 2x4x1 cm méretű rákjának feltárását U alakú metszésből végeztük. A nyelvcsont eltávolítása után a tumortól 1 cm-re az épben lateralisán megnyitottuk a garatfalat, majd az épben vezetett metszésből – a gége megkímélése mellett – eltávolítottuk a hátsófali tumort.

Ezt követően saját módszerünk szerint PM myocutan szigetlebenyt preparáltunk, amely bőrszigetének felszíne megegyezett a defektus nagyságával. A lebeny ér-izom nyelét a defektusig mobilizáltuk, majd körkörösén a defektust övező garatnyálkahártyához varrtuk. Orrszonda levezetése után a sebést több rétegben zártuk, és néhány napra tracheotomiát végeztünk (23. ábra).

3.5. Alkari szabadlebenyek alkalmazása fej-nyak szövethiányok pótlására (31., 81.)

Intézetünkben 1993-2007 között szájüregi és hypopharynx-tumorok eltávolítása után 146 esetben használtunk érnyeles szabadlebenyt, fasciocutan alkarlebenyt közismert nevén kínai lebenyt (90.,91.,92.,93.) akkor, ha a defektus felszíne nagy volt, mélysége azonban nem haladta meg az 1–1,5 cm-t.

A 146 defektus közül 13 bucca, 43 nyelv, 42 szájfenék, 31 tonsillolingualis terület, 9 nyelvgyök, 2 garat hátsófal, 6 garat oldalsó-elülső fal volt. A betegek átlagos életkora 51 év, a legfiatalabb 26, a legidősebb 77 éves volt. A férfi/nő arány 10/1 volt. A defektusok nagysága 3x6 cm és 8x10 cm között változott, mélységük 1 és 2 cm között helyezkedett el (11. Táblázat).

A defektus méretének megfelelő nagyságú lebeny preparálása alatt az alkart vértelenségben tartottuk, a vértelenség (meleg ischaemia) legfeljebb 120 percig tarthat. A lebeny átlagos mérete 5,5x8 cm, de akár 10x20 cm-es méretben is preparálható (24. a, b, c ábra). Nagyon fontos, hogy preparáláskor a bőrhöz az alatta levő vékony fasciát is hozzávegyük, ellenkező esetben a bőr felé futó diszkrét érhalózat károsodik. Az ellátó ér az a. radialis és annak kísérő vénái, valamint a v. cephalica. Mindkét eret a könyökhajlatig követjük, a felszínes vénába ömlő 1-2 kisebb-nagyobb vénát klippek között átvágjuk, a mélyben futó erek számos kis ágát gondosan felkeressük és leklippeljük. A könyökhajlatban a v. cephalica és a mély vénák között anasztomózt találunk, a v. perforans cubitit. Az összeköttetés szinte mindig megvan, de mérete és lefutása igen nagy variációt mutat, az esetek többségében meg tudjuk kímélni. Műtét közben

a n. radialis ágait meg kell őrizni. Az akceptor területen felkeressük az a. carotis externa és a v. jugularis externa valamelyik – a transzplantátum erei lumenvastagságának – megfelelő vastagságú ágát, átvágjuk, majd artéria, véna sorrendben mikrovaszkuláris anasztomózt készítettünk, és a bőrszigetet a defektus széléhez varrtuk. Az alkarról hiányzó bőrt a combról vett részvastag bőrrel pótoljuk (24. d, e, f ábra).

3.6. Fibula szabadlebeny alkalmazása mandibula– és lágyszívihiány pótlására (81., 82.)

Intézetünkben 1995-2007 között 27 esetben használtunk érnyeles fibulalebenyt mandibula– és lágyszívihiány pótlására. A betegek átlagos életkora 50,6 év, a legfiatalabb 38, a legidősebb 66 éves volt. A férfi/nő arány 23/4 volt.

Egy kivétellel (emlőtumor áttétje a mandibulában) minden betegnél primer szájfenei, illetve gingivatumor miatt, 5 esetben teljes dózisú preoperatív sugárkezelés után recidív, illetve reziduális rák miatt történt a műtét, 2 esetben tumormentes környezetben végeztük a rekonstrukciót, 1 alkalommal a korábbi műtétnél csontolt mandibula pótlását végeztük, 1 alkalommal osteoradionecrosis miatt kényszerültünk a mandibula rezekciójára. 3 betegnél T3-as, 22-nél T4-es volt a daganat, 23 esetben laphámrák miatt történt a műtét, 1 esetben ameloblasztos carcinoma, 1 esetben emlőtumor áttétje jelentkezett a mandibulában. Minden laphámrákos, valamint az ameloblasztos carcinoma miatt operált betegnél nyaki disszekciót végeztünk.

A fibula osteo-septocutan szabad lebeny alkalmazása előtt minden esetben elvégeztük az alsó végtagi angiográfiát (94., 95.). Ez a vizsgálat két alkalommal mutatott ki olyan eltérést (egyik esetben súlyos érszűkületet, a másikban egy ritka érfejlődési változatot), amely a tervezett műtétet kontraindikálta. A lebeny tervezésekor Doppler-készülékkel kerestük meg a bőrhöz vezető perforátor ereket. Ezek száma és elhelyezkedése is nagy egyéni változatot mutatott. A bőr kielégítő keringéséhez legalább 3 perforátor ér megléte szükséges.

A preparálást vértelenségben végeztük, ennek maximális ideje 120 perc (meleg ischaemia) volt. A lebenyhez tartozó bőr alakját és méreteit a defektus mérete határozta meg. A fasciát is átvágtuk, majd az alapjáról felemelve felkestük a hátsó intermuscularis szeptumot (a flexor és peroneus izomcsoportot választja el), melyben a bőrhöz vezető perforátor erek futnak. Ez a szeptum vezet rá a fibulára. Fűrészszel distalisán, 4-6 cm-rel a fejecs felett vágtuk át a csontot, majd alulról felfelé mobilizáltuk azt az izomrostok és interossealis membrán átvágásával. A fibula belső felszínén fut az ellátó ér, az a. és v. peronea. Mikor a csontot proximalisan is átvágtuk (itt is legalább 4 cm-rel a fejecs alatt), a viszonylag rövid érnél kipreparálása következett. Az a. poplitea két végága az a. tibialis anterior és posterior, az a. peronea vagy az a. tibialis posterior ága, közvetlenül az a. popliteából ered. Nagyon fontos, hogy a két másik artériát megőrizzük, mivel a fibula vérellátása az a. peroneából szegmentális ágakon keresztül történik, és a periosteális keringés az endosteálisnál összehasonlíthatatlanul fontosabb. A szegmentáltság teszi lehetővé, hogy gondosan megválasztott helyeken végzett oszteotomiákkal a hosszú

egyenes csontból a csonkolt mandibula eltávolított részének bonyolult alakját tudjuk modellálni. Az osteotomiák helyét és méretét a kivett mandibulaszegmensthez modellált fémlemez alapján terveztük meg, és az állcsont két csonkjához modellált AO-lemezzel vagy minilemezzel, monocorticalis csavarokkal rögzítettük. Az érnél viszonylag rövid (3-4 cm), a lebenynek ezt a végét a mandibulaszöglethez kell pozicionálni és nincs lehetőség arra, hogy az érnyelet a nyak másik oldalára vezessük át, így a mikrovaszkuláris anasztomózt homolaterálisan kell végezni. A lebenyhez tartozó bőrsziget többnyire a szájüregi lágyszöveti hiány pótlására szolgál, de a mentum, nyak bőrét is adhatja.

Az érvarrat az a.thyroidea superiorhoz vagy facialishoz, illetve az a.facialishoz, az a. retromandibularishoz (25. a-k. ábra), end-to-end, esetleg a v.jugularis internához történik end-to-side technikával.

4. Fej-nyaki daganatok sugárterápiás kezelésének lehetőségei

4.1. Prognosztikai faktorok elemzése és „salvage” műtét a nyelvgyökrák definitív sugárkezelése után (39., 40., 41., 115.)

1992 és 2005 között összesen 94 beteget kezeltünk lokalizált (T1-4, N0-3 és M0) nyelvgyökrák miatt definitív besugárzással az Országos Onkológiai Intézetben. A kezelés előtti értékelést fizikális és endoszkópos vizsgálattal végeztük. Valamennyi betegnél történt mellkasi röntgenfelvétel, és a primer daganat, valamint a nyaki nyirokcsomók CT- vagy MR-vizsgálata. A szövettani diagnózis megállapítására a nyelvgyöki daganatból mintavétel történt. Nyolc betegnél nyaki nyirokcsomó-eltávolítást is végeztünk a brachiterápiával (BT) egy időben (n=5) vagy közvetlenül a BT után (n=3). A besugárzástervezés és a dozimetria jellemzőit korábban már részleteztük (40., 41.). Negyvennégy beteg külső besugárzást (átlagos dózis 61 Gy, tartomány 50–66 Gy) és BT-t (átlagos dózis 17 Gy, tartomány 12-30 Gy, frakciók száma 1-8) kapott. 50 beteget csak teleterápiával kezeltünk (átlagos dózis 63 Gy, tartomány 60–72 Gy). BT-hez a katéterek betűzdelését a primer daganatba fej-nyak sebészeti műtőben és altatásban végeztük (26. ábra). A BT-t rendszerint megajánlottuk a betegnek, ha általános állapota a tűzdeléses kezeléshez megfelelő volt. A sugárkezelés után a betegeket az első két évben 2 havonta, majd 3-6 havonta ellenőriztük. A követés során legalább évente egyszer CT- vagy MR-vizsgálat is történt. A sugárkezelésre adott daganatos választ (teljes vagy részleges, illetve nincs megfelelő válasz) a sugárkezelés után 2-3 hónappal értékeltük. A parciális választ kezelési elégtelenségnek tekintettük, és kezelésére a sebészi megoldást mérlegeltük. A teljes válasz után kialakuló lokoregionális recidívát szintén műtéttel gyógyítottuk, ha a beteg állapota és a betegség kiterjedése (rezekálható elváltozások) azt nem ellenezte. A „salvage” műtét a lokális recidíva széles kimetszéséből, a nyelvgyök és a garat laterális falának reszekciójából, a nyelvgyök kimetszéséből parciális vagy teljes glossectomiával és/vagy a nyaki nyirokcsomók disszekciójából állt (287.). A rekonstrukciós műtét (szabad mikrovaszkuláris anasztomózissal transzponált alkari lebennyel, vagy PM myocutan nyeles lebennyel) a „salvage” műtéttel egy időben történt.

A túlélést Kaplan és Meier módszerével számítottuk (115.). A túlélési görbéket log-rank teszttel hasonlítottuk össze. Az okspecifikus halál kockázatát Cox-féle regressziós modellben vizsgáltuk (115.). A relatív kockázatot (RR) és a 95%-os konfidencia intervallumot (95% CI) a béta-együtthatóból számítottuk. Az arányok közötti különbségeket Khi-négyzet próbával értékeltük. A különbségeket szignifikánsnak tekintettük, ha a P kisebb volt mint 0,05.

4.2.A sugárkezelés hatására létrejött érdenzítás-változás a terápia eredményességének prediktora mesopharynx-rák esetében (116.)

Betegek

A vizsgálatot az Országos Onkológiai Intézet Etikai Bizottsága engedélyezte. Harmincöt, 1998-1999. év folyamán az Országos Onkológiai Intézetben kezelt beteget vontunk be a vizsgálatba. A medián életkor 51 év (37-73), a nő-férfi arány 1/34 volt. A sugárkezelés medián dózisa 66 Gy (60-70), a kezelés medián időtartama 56 nap (46-71) volt. Huszonegy beteg (60%) III., 14 (40%) IV. stádiumba tartozott.

Sugárkezelés

A percutan sugárkezelést 6 MV lineáris gyorsító fotonnal végeztük, két oldalsó és illesztett anteroposterior mezőkből a felső, illetve alsó nyaki régió kezelésére. A tervezett dózis 66–70 Gy volt a középvonalra számítva. A gerincvelő megengedett maximális terhelése 46 Gy volt. A hátsó nyirokcsomólánc besugárzását szükség szerint elektron boost-tal egészítettük ki.

Szöveti feldolgozás

A daganatból biopsiás mintát a kezelés megkezdése előtt, majd minden betegnél 20 Gy dózis elérése után közvetlenül vettünk (többszörös excíziós próbabíopszia az élő szövetből). Paraffinos beágyazás és H&E-festés után meghatároztuk a daganat grade-jét és a mitóziusszámot 10 nagy nagyítású látótérben.

Mikrovaszkuláris denzitás

Az érdenzítást a nemzetközi konszenzusnak megfelelően legalább 5 „hot spotban” határoztuk meg (96.).

Statisztikai feldolgozás

A statisztikai számításokat SPSS 9.0 programmal végeztük. A túlélést Kaplan–Meier-eljárással becsültük meg. A csoportokat log-rank-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A különböző klinikai és patológiai faktorok összevetésére Khi-négyzet próbát, t-tesztet és ANOVA-t használtunk.

5. A fej-nyaki rákok immunterápiája (54.)

A vizsgálatot multicentrikus tanulmány keretében folytattuk, amelynek koordinátora az Országos Onkológiai Intézet volt.

Betegek

A klinikai vizsgálatba 21 beteget vontunk be, akiknek az átlagéletkora 59,4 év volt (40-87 évesig), amely betegek kezeletlen szájüregi rákban szenvedtek. A bevonási kritérium a 18 évesnél magasabb életkor, a beteg írásos beleegyező nyilatkozata, hisztológiailag igazolt szájüregi laphámrák (7 szájfenéki, 8 nyelv-, 1 ajak-, 1 oropharynx-, 1 bucca- és 1 gingivadaganat). A kontrollcsoport 20 beteget jelentett, akik átlagos életkora 57,5 év volt (40-77 évesig), valamennyien szájüregi laphámrákban szenvedtek. Három daganat a szájfenéken, 12 a nyelven és 5 az ajakon helyezkedett el. A részletes terápiás protokoll az eredeti közleményben megtalálható, a trial során alkalmazott protokollt egy korábbi vizsgálatban is közzétettük (54.). A Multi-kine-t 400 IU/nap dózisban peritumorálisan adagoltunk, míg hasonló 400 IU dózist injektáltunk perilymphaticusan az első kezelést közvetlenül követő időben és ezt naponta folytattuk 3 hétig, hetente öt alkalommal, amelynek során a kumulatív dózis 12 000 IU volt. Ez a dózis magasabb, mint a korábbi klinikai vizsgálatok során adott legnagyobb dózis. A Multi-kine-t intradermalisan injektáltuk a daganat köré. A perilymphaticus injekció a hátsó submandibularis régióban a jugularis nyiroklánc köré történt. A Multikine kezelést Cyclophosphamid infúzió előzte meg a kezelés megkezdése előtt 3 nappal, a betegek Indomethacin tablettát kaptak naponta 75 mg dózisban. A kezelést kiegészítettük cinkszulfát adással (50 mg/nap) ill. multivitamin készítménnyel, melyet a Cyclophosphamid adagolás után 3 nappal kezdtünk és 24 órával a sebészi beavatkozás előtt fejeztünk be.

A tumorméret MR-analízisét a Multikine kezelés megkezdése előtt és annak befejezése után minden esetben elvégeztük, és a standard módszerek szerint értékeltük. A tumorok *patológiai feldolgoása* az Országos Onkológiai Intézet központi patológiai laboratóriumában történt, egységes protokoll szerint (54.).

Statisztikai analízishez ANOVA és χ^2 tesztekkel használtunk.

6. A fej-nyaki daganatok progressziójának genetikája

6.1. Genetikai markervizsgálatok fej-nyaki rákokban (97., 98.)

Betegek

152, T1N0 – T3N2 fej-nyak rákos beteg tumoros és ép szöveti mintáit vizsgáltuk. A daganatok 57,2%-a metasztatizált és 17,7%-a recidivált. A betegek a mintavételt megelőzően nem részesültek sugár-, illetve kemoterápiás kezelésben.

Western blot analízis

A -180°C-ra fagyasztott tumoros és normális szövetmintákból citoszolt állítottunk elő (15 000 g, 20 perc). 5-20 µg fehérjét 7,5–12,5% SDS tartalmú poliakrilamid gélen elektroforetizáltunk. A fehérjéket (p53, mdm2, ciklin-D, p16, hMLH1, cadherin-E, Bcl-2, Bax) a megfelelő ellenanyag segítségével (Santa Cruz) azonosítottuk, alkalikus foszfatázzal konjugált másodlagos ellenanyagokkal és ezt követően NBT reakcióval vizualizáltuk. A Western blot kvantitatív kiértékelését denzitometrálással végeztük el.

DNS-metiláció vizsgálat

A P16 és hMLH1 gének promóter régiók metilációs státuszának meghatározási módszerét előzetesen publikált közleményünk tartalmazza (97., 98.).

PCR/SSCP analízis

A P53 gén, hMLH1 gén, hMSH2, EF4 génekben előforduló mutációk azonosítását előzetes vizsgálataink alapján végeztük (97, 98)

6.2. Szexhormon-expresszió fej-nyaki daganatokban (99.)

67 fej-nyaki laphámrákos beteganyagot vontunk be. A patológiai feldolgozás protokollt az Intézeti Etikai Bizottság hagyta jóvá, és a fagyasztott minták tárolásához a betegek beleegyező nyilatkozatával rendelkezünk. A betegek döntő többsége férfi volt (56/67), a daganatok döntő többsége a garat régióra lokalizálódott (43/67) és csak egyharmada a szájüregre. Az ösztrogénreceptort két módszerrel mutattuk ki, egyrészt fagyasztott mintában immunhisztokémiai eljárással, másrészt RNS-t izoláltunk és nested-PCR módszerrel ösztrogénreceptor- α , β és progeszteronreceptor primerekkel mRNS szinten mutattuk ki az expressziót, az előzetes publikációnkban leírt módszer szerint (99.). A következő PCR termékek autenticitását szekvenálással is igazoltuk. A túlélési adatokat Kaplan–Meier és Mantel–Cox statisztikai módszerrel is analizáltuk.

III. Eredmények

1. Fej-nyaki rákok epidemiológiai helyzete hazánkban

1.1. Fej-nyaki rákok mortalitási és morbiditási adatainak elemzése (7., 8., 9., 10., 11., .)

A haláloki statisztika adatszolgáltatási gyakorlata a nemzetközi osztályozás (BNO) besorolása szerint, a fej-nyaki daganatokat – a kiindulás anatómiai képleteit figyelembe véve – az alábbi csoportokba foglalja (14. Táblázat). Ezen felosztáson belül, az ajak-szájüreg, garat rosszindulatú daganatai (C00-C14) adják a gyakoriság több, mint 90%-át (101., 102.), amely jelentősen hozzájárul ezen daganatok kiemelt népegészségügyi jelentőségéhez.

14. Táblázat

A fej-nyaki daganatok csoportjai

Lokalizáció	BNO
Ajak-szájüreg, garat	C00-C14
Gége	C32
Orr és orrmelléküreg	C30, C31
Parotis	C07
Nagy nyálmirigyek	C08
Tonsilla	C09
Pajzsmirigy	C73
Ismeretlen primer tumor feji, arci, nyaki metasztázisa	C7600

Sajnálatos módon, a közismerten kedvezőtlen hazai rákhelyzetnek is ez az egyik sarkalatos lokalizációja és mutatója, amelyből számos népegészségügyi probléma is levezethető (7., 101., 102., 103., 7., 105.). A rosszindulatú daganatok hazai halálozási tendenciája lényeges változáson ment keresztül (103., 105., 106.). A KSH Demográfiai évkönyvek (107.) tanúsága szerint 2000-től a folyamatosan emelkedő halálozási szám csökkenő, illetve stagnáló irányzata figyelhető meg, mind az össz-daganatos halálozás, mind pedig a nemekre bontott adatok vonatkozásában (15., 16., 17. Táblázat).

Magyarországon 2004-ben 33 502 ember halt meg rosszindulatú daganatos megbetegedésben, s a halálozási gyakorisági sorrendben mindkét nemre vonatkoztatva az ajak- és szájjüregi daganatok (C00-C14 csoport) a 6. helyen állt, s esetszáma 1.690, amely az összhálaolázás 5%-át képviselte.

Férfiaknál ez az arány lényegesen magasabb, 7,5%-ra tehető (kb. 30/100.000 férfi és 5/100.000 nő; az előfordulási gyakoriság duplájára tehető), amely a később tárgyalandó kockázati tényezőkkel függhet össze.

Egy adott népesség, illetve ország daganatellenes küzdelmének stratégiáját nemcsak a nagy pusztító erejű daganatfajták halálozási esetszáma, hanem a növekedés dinamikája is meghatározza (**18. Táblázat**). Az 1975-1999. között eltelt 25 év alatt – a „százalékos” növekményeket tekintve – az ajak- és szájüregi rákok csoportja döbbenetes, 250%-os aránnyal áll az élen. Mellé helyezve további 5 évet (2000-2004), a két összehasonlítási pont (1999. és 2004.) figyelembevételével, a további növekmény 15%-ra tehető, bár az egyes évek esetszámainak kisebb fokú változása, hullámzó jellege, az utóbbi időben inkább stagnálásra utal. Ezzel együtt, a halálozási adatok nyers rátái (egy adott év 100 000 lakosra jutó halálozási esetszáma, amely eltekint a népesség koreloszlásától) jól szemléltetik azt a sajnálatos tényt, hogy a magyar férfi és női idősor Európa többi országához képest, lényegesen nagyobb halálozási arányt mutat, még kelet-európai összehasonlításban is, mind a férfiak, mind a nők tekintetében. A fejlettebb egészségügyi kultúrával rendelkező, akár a kisebb, akár pedig a nagyobb, észak-, illetve nyugat-európai országokhoz mérhető különbség feltétlenül fokozott figyelmet érdemel, és megfelelő, elsősorban a megelőzésre koncentráló stratégiai intézkedéseket követel (7., 8.).

Hazánkban kb. 66 000 az évi bejelentett új daganatos betegek száma, a táblázatokban külön jelzett bőrdaganatok (C44) nélkül, mivel a nemzetközi statisztikák nem tartalmazzák. A fenti időszak adatai alapján a szájüregi daganatok gyakorisága enyhe hullámzást mutat, amely stagnálásnak felel meg, mivel az évenkénti eltérés meglehetősen csekély. Ennek alapján megállapítható, hogy ennek a daganatcsoportnak részesedése az össz-esetszámból kb. 5,0%-ra tehető, amely férfiaknál magasabb, s kb. 7,5%-nak felel meg. Mivel a halálozási adatok elemzésénél a 2004-es adatokat számszerűsítettük, pontosan ugyanezen év gyakorisági mutatóit pontosítva, a bejelentett esetszám (mindkét nemre) 3 815 (5,1%) volt, amely a férfi csoportban 2.878 esetet számlált 7,6%-os részesedéssel. Férfiaknál feltétlenül fokozott figyelmet érdemelnek még a gégerák (C32) is. 2004-ben a bejelentett esetszám 1 177 (3,1%) volt, ennek további alakulásáról az elkövetkezendő években lehet majd információkat nyerni. Mindezeket figyelembe véve az évi közel 4000 új eset az első 3 rosszindulatú daganat közé emeli a fej-nyaki rákokat férfiakban.

Ennek a lokalizációnak nemcsak a diagnosztikája és terápiája igényel speciális felkészültséget, hanem a rehabilitációja is, amely a beteg visszajelzését és újbóli beilleszkedését jelenti a családjába és társadalmi környezetébe. A beszédképesség újbóli visszanyerése különleges rehabilitációs technikát igényel.

15. Táblázat Magyarországi daganatos halálozási sorrend (KSH 1999-2006), a két nem együtt*

Lokalizáció		Esetszám							
		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
1	Tüdő (C33-C34)	7883	7824	7902	7939	8201	8260	7571	7721
2	Colorectalis (C18-C21)	4912	4886	4852	4790	5098	4979	4557	4695
3	Emlő (C50)	2387	2356	2342	2270	2349	2285	2109	2081
4	Gyomor (C16)	2306	2310	2166	2114	2035	1938	1722	1847
5	Hasnyálmirigy (C25)	1562	1546	1561	1670	1658	1683	1611	1692
6	Nyirok- és vérképzőrendszeri (C81-C95)	1997	1895	1936	1934	1847	1971	1695	1639
7	Ajak, szájüreg, garat (C00-C14)	1618	1531	1737	1717	1760	1690	1567	1585
8	Prostata (C61)	1387	1413	1372	1292	1308	1275	1077	1180
9	Húgyhólyag (C67)	795	815	842	804	848	840	775	769
10	Vese (C64-C66 és C68)	851	838	805	743	787	772	714	764
11	Máj (C22)	972	946	893	916	987	970	842	724
12	Epehólyag (C23-C24)	867	843	862	877	810	838	694	681
13	Agy (C71)	712	723	756	723	682	720	525	622
14	Petefészek (C56)	637	652	617	612	679	666	612	610
15	Nyelőcső (C15)	723	722	675	675	705	545	586	586
16	Gége (C32)	650	586	595	602	573	499	559	544
17	Méhnyak (C53)	500	481	539	513	465	493	416	420
18	Méhtest (C54-C55)	520	496	465	428	426	402	375	385
19	Melanoma (C43)	315	314	325	328	330	344	352	319
	Összesen:	33821	33280	33318	33013	33530	33502	30615	31283

16. Táblázat A felfedezett és a Nemzeti Rákregiszternek bejelentett leggyakoribb új rosszindulatú daganatok száma 2001 és 2007 között, a két nem együtt

Lokalizáció		Esetszám						
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
1	Tüdő (C33-C34)	11620	11079	10571	10042	10161	10481	10431
2	Bőr egyéb (C44)	9555	9751	9593	9923	11036	11080	9840
3	Colorectalis (C18-C21)	8947	8712	8658	8841	9062	9022	8762
4	Emlő (C50)	7448	8551	8400	7744	7788	7585	6990
5	Ajak, szájüreg és garat (C00-C14)	3894	3771	3628	3815	3890	3686	3539
6	Prostata (C61)	2839	3102	4396	4031	4027	3774	3016
7	Nyirok- és vérképzőrendszeri (C81-C95)	3466	3036	3148	3271	3354	3511	3381
8	Húgyhólyag (C67)	2387	2515	2679	2502	2716	2772	2631
9	Gyomor (C16)	2604	2446	2362	2511	2354	2356	2258
10	Vese (C64-C66 és C68)	2220	2209	2198	2246	2253	2223	2271
11	Hasnyálmirigy (C25)	1794	1968	1747	1848	1973	2034	2187
12	Bőr melanoma (C43)	1553	1728	1816	1939	2071	2000	2047
13	Agy (C71)	1639	1680	1593	1501	1632	1679	1681
14	Gége (C32)	1511	1351	1310	1381	1176	1210	1260
15	Méhtest (C54-C55)	1375	1235	1258	1283	1289	1213	1245
16	Petefészek (C56)	1329	1323	1215	1202	1271	1276	1249
17	Máj (C22)	1274	1237	1202	1219	1228	1304	1400
18	Méhnyak (C53)	1422	1211	1230	1188	1098	1135	1130
19	Epehólyag (C23-C24)	1086	1160	967	1055	999	944	1000
20	Nyelőcső (C15)	955	960	838	814	847	796	880
21	Here (C62)	583	631	600	597	635	654	580
22	Pajzsmirigy (C73)	598	563	558	518	541	606	571
	Összesen:	76321	76027	75801	75185	77438	77389	75117
	Összesen (C44 nélkül):	66766	66276	66208	65262	66402	66309	65277

17. Táblázat A felfedezett és a Nemzeti Rákregiszternek bejelentett leggyakoribb új rosszindulatú daganatok száma 2001 és 2007 között, férfiak

Lokalizáció		Esetszám						
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
1	Tüdő (C33-C34)	7868	7430	7028	6620	6605	6826	6581
2	Colorectalis (C18-C21)	4652	4592	4551	4705	4859	4883	4677
3	Bőr egyéb (C44)	4503	4470	4302	4473	4990	5023	4330
4	Prostata (C61)	2839	3102	4396	4031	4027	3774	3016
5	Ajak, szájüreg és garat (C00-C14)	3048	2864	2793	2878	3011	2740	2677
6	Húgyhólyag (C67)	1641	1751	1807	1697	1882	1922	1840
7	Nyirok- és vérképzőrendszeri (C81-C95)	1671	1489	1528	1582	1626	1756	1680
8	Gyomor (C16)	1498	1428	1384	1382	1326	1350	1298
9	Vese (C64-C66 és C68)	1308	1283	1235	1274	1345	1296	1333
10	Gége (C32)	1301	1146	1113	1177	1176	999	1074
11	Hasnyálmirigy (C25)	941	1043	903	953	980	993	1090
12	Bőr melanoma (C43)	726	790	789	854	936	926	951
13	Agy (C71)	803	824	792	784	808	883	855
14	Máj (C22)	708	718	673	699	703	736	806
15	Nyelőcső (C15)	764	773	666	658	669	605	698
16	Here (C62)	583	631	600	597	635	654	580
17	Epehólyag (C23-C24)	379	434	338	407	373	367	377
	Összesen:	38647	37884	37961	37724	38998	38987	37466
	Összesen (C44 nélkül):	34144	33414	33659	33251	34008	33964	33136

18. Táblázat

Hat nagy halálozási gyakoriságú daganat növekedési dinamikája 30 év alatt (1975-2004)

Daganat	Esetszám		Növekmény (%-os)	Esetszám	Változás (%-os)
	1975	1999		2004	
Ajak- és szájüregi rák (C00-C14)	462	1618	250	1690	+15
Légcső-hörgő, tüdőrák	4169	7883	89	8260	+9
Vastag- és végbélrák (C18-C21)	3025	4912	62	4979	+2
Hasnyálmirigyrák	1076	1562	45	1683	+11
Emlőrák	1650	2381	44	2285	-6
Prostatarák	1196	1387	16	1275	-9

1.2. Fej-nyaki rákok kockázati tényezői

1.2.1. Dohányzás és alkohol

Nyugat- és Észak-Európával szemben hazánkban a szájüregi rákok mortalitása a férfiaknál (**27. ábra**) és a nőknél (**28. ábra**) egyaránt folyamatosan nő, amely súlyos népegészségügyi problémát jelent.

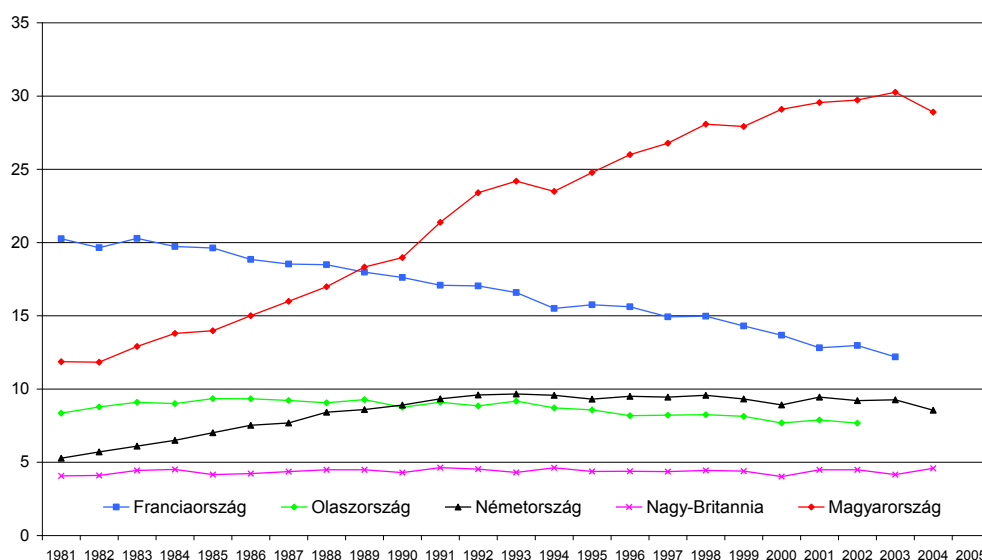
Az ajak-szájüregi rákok kialakulásában a dohányzás az egyik legfontosabb tényező. Ismeretes, hogy Észak-Amerikában és Észak-Európában az utóbbi 20-30 évben a dohányosok számaránya állandó csökkenést mutat, ellentétben Kelet- és Dél-Európa országaival. A világ 111 országa közül kiemelkedően magas az egy főre jutó cigarettafogyasztás Lengyelországban, Görögországban és hazánkban, amely az elmúlt két évtizedben további emelkedést mutat (108.). Hazánkban a dohányzás súlypontja az utóbbi években a fiatal (sokszor tizenéves) korosztályra tevődött át, amely hosszú kifutási időt biztosít a rosszindulatú daganat kialakulására. A férfiak körében, mivel hétszer több a dohányos és négyszer több az alkoholist, mint a nők között, amely az ajak-szájüregi rákok (5,4-szerese férfiaknál) és a tüdőrákok (3-szorosa férfiaknál) gyakorisági mutatóiban is tükröződik. Szélsőséges esetben, az erős dohányos és nagy mennyiségű alkoholt fogyasztó férfi relatív kockázata negyvenszerese is lehet a nem dohányzó, mértékletesen alkoholt fogyasztó férfiakénak (103., 109., 110., 111.) Hazai becslések szerint 1999-ben a kb. 33 502-es daganatos halálozásból közel 10 ezer a dohányzás, 6 ezer pedig az alkohol rováására írható, s a két rizikófaktor a rákhalálozás mintegy 47%-ért lehet felelős.

Kétségtelen, hogy a férfiak gyakorisági mutatói jóval kedvezőtlenebbek, a nőknél tapasztalható „férfias életmód” térhódítása azonban emelkedő dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokat eredményezett, amely jelentős mértékben járulhat hozzá a szájüregi daganatok mortalitási emelkedéséhez (103., 108., 109., 110., 111.).

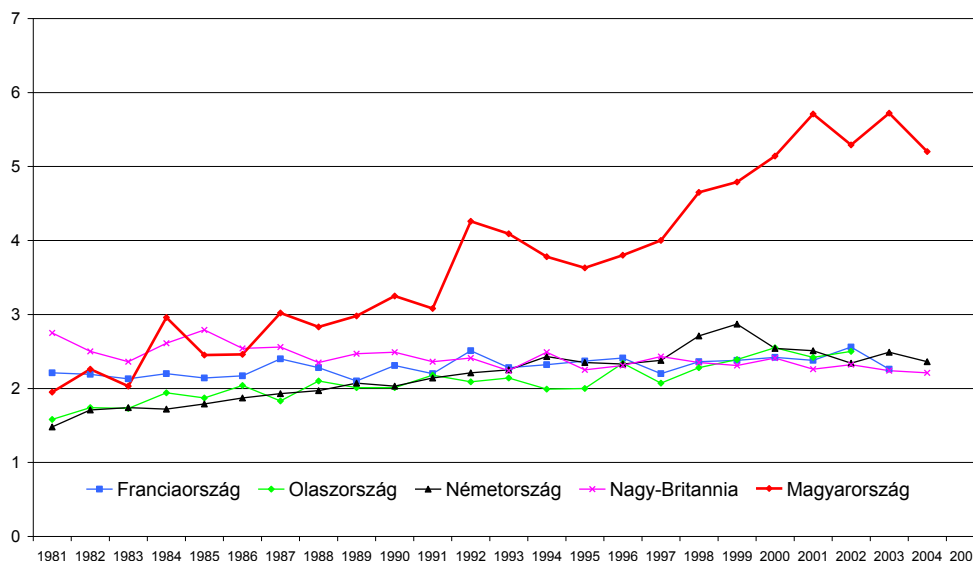
Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) Nemzetközi Rákkutatói Ügynökségének (IARC) felmérése alapján becsülhető, hogy a dohányzás teljes elhagyásával és az alkoholfogyasztás mérséklésével a szájüregi rákok kb. 60–80%-át meg lehetne előzni (102., 112.).

Mivel az alkoholfogyasztás májkárosodást idéz elő, olyan fej-nyaki laphámrákos férfibetegek vizsgálatát kezdeményeztük, akiknél a daganatok megjelenése mellett súlyos májkárosodások is jelentkeztek. Ezeknél a betegeknél a hormonszintek prognosztikus jelentőségét is meghatároztuk.

27. ábra Öt európai ország ajak-, szájüregi rákok miatti halálozása, férfiak/100 000 fő



28. ábra Öt európai ország ajak-, szájüregi rák miatti halálozása, nők/100 000 fő

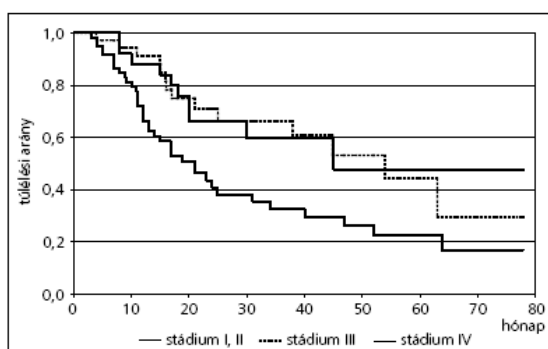


1.2.2. Hormonszintek jelentősége fej-nyaki laphámrák prognosztikájában (113., 114.)

A kiindulási helytől függően nem mutatkozott szignifikáns különbség a túlélésben. A tumor kiterjedése szerint csak az előrehaladott, IV. stádiumban levő 63/130 (48,5%) beteg esetében mutatkozott szignifikánsan rosszabb túlélés ($p=0,001$) az összes többihez képest, az I-III. stádiumú tumorok között nem volt szignifikáns különbség kimutatható a vizsgált betegcsoportban (29. ábra).

29. ábra

A fej-nyaki laphámrák stádiuma és a túlélés közötti összefüggés betegeink esetében



67 betegnek nem volt nyirokcsomóáttétje, 20 esetben pN1, 36 esetben pN2, 7 esetben pN3 stádiumú nyirokcsomóáttétet találtunk. A 63 betegben (48,5%)

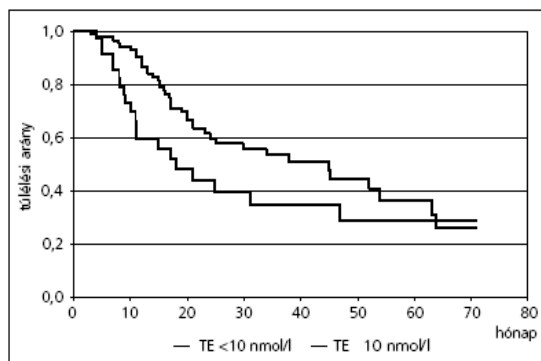
észlelt nyirokcsomóáttét szignifikánsan rossz prognosztikus tényezőnek bizonyult ($p=0,0078$).

A szöveti malignitási fokról 97 esetben van adatunk: 14 betegnek Gr I., 45-nek Gr II., 38 betegnek Gr III. malignitási fokú volt a tumora. Bár a két éven túl élők között több volt a Gr I. (16,2% vs. 13,2%), a két éven belül meghaltak között pedig a Gr III. (44,8% vs. 37,8%), a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Az alkoholos májbetegséget jelző gamma-GT-érték 52 esetben, a betegek 40%-ában volt a normális határ fölött. Ha itt szétválasztjuk a két csoportot, a túlélés szempontjából nincs szignifikáns különbség. A felső normálérték 1,5-szeresét jelentő 90 IU/l-nél magasabb, kóros gamma-GT-érték azonban, amit 38/130 esetben, a betegek 29,2%-ában találtunk, szignifikánsan rosszabb túléléssel párosult ($p=0,039$). A gamma-GT-szint emelkedésével a rossz prognózis tendenciája fokozódott: a felső normálérték kétszerese, 120 IU/l fölötti értéket mutató 29/130 (22,3%) betegben $p=0,029$.

A hormonok közül az ösztradiol- és a progeszteronszintek nem mutattak összefüggést a betegek túlélésével. A tesztoszteron alsó normálértéke alatti (<10 nmol/l) 37/130 beteg (28,5%) túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint a normális vagy emelkedett hormonszintű betegeké ($p=0,046$) (30. ábra).

30. ábra

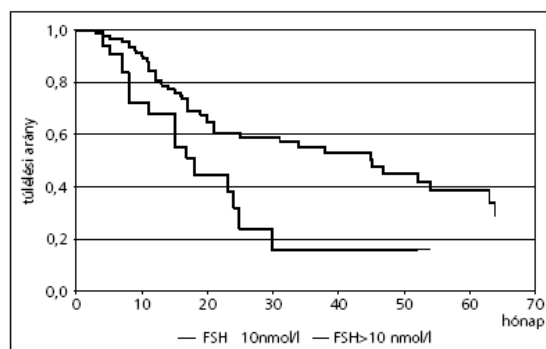
Az alacsony tesztoszteronszint és a túlélés kapcsolata fej-nyaki laphámrákokban



A TE/SHBG hányadost (szabad androgén-index) 88 esetben tudtuk meghatározni, medián értéke 0,33 volt. Összesen 29/88 (33%) esetben volt a szabad androgén-index 0,25 érték alatt, ami 18 esetben társult alacsony tesztoszteronszinttel. Alacsony tesztoszteronszintű és/vagy alacsony androgénindexű volt a betegek 37%-a (48/130 beteg). Sem a DHEA-szint, sem a DHAS-értékek nem mutattak összefüggést a túléléssel. A hypophysishormonok között a 10 nmol/l felső normálértéket meghaladó FSH-hormonszint bizonyult prognosztikus értékűnek: 36/130 (27,7%) betegben észleltünk emelkedett FSH-szintet, s e betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint a többi betegé ($p=0,0153$) (31. ábra).

31. ábra

A magas FSH-szint és a túlélés kapcsolata fej-nyaki laphámrákokban



17 betegben (13,1%) a magas FSH-szint alacsony tesztoszteronszinttel és/vagy alacsony szabad androgén-indexszel társult, közülük 16-an meghaltak a műtétet követő két éven belül a tumoros betegség miatt. Az egyetlen túlélőnek T1-es hangszalagtumora volt. A prolaktin- és az LH-szint, valamint a túlélés között nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatnunk.

1.2.3. Humán papilloma vírus szerepe a fej-nyak laphámrák kialakulásában (55., 56., 57.)

A vizsgált 136 carcinomás beteg kormegoszlását az **19. Táblázat** mutatja. 54 éves kor alatt a HPV-pozitív tumorok előfordulása a gyakoribb, ami más környezeti hatásra utal, mint a dohányzás.

19. Táblázat

Összefüggés a daganatos betegek életkora és a laphámrákok HPV eredete között. P=0,07

Életkor	HPV -negatív %	HPV-pozitív %
<54	45	56
>54	55	44

A betegcsoportban a férfi:nő = 4:1, a férfiak túlnyomó része erősen dohányzott és alkoholt is fogyasztott, nőknél a nem dohányzók és alkoholt nem fogyasztók voltak többségben (**20. Táblázat**).

20. Táblázat

A HPV-negatív és -pozitív fej-nyaki laphámrák nemek szerinti megoszlása. P=0,0346

	HPV-negatív %	HPV-pozitív %
Férfi	62	38
Nő	45	55

A tumorszövet mintákban a HPV-pozitivitás aránya régióként a következő volt: a szájüregben és garatban együtt 48,5% (32/66) a gégében 35,7 (25/70). Szignifikáns összefüggés van a HPV-típusok előfordulási gyakorisága és lokalizáció, valamint az elváltozások szövettani szerkezete között (**21. Táblázat**).

21. Táblázat

Összefüggés a HPV DNS jelenléte és a daganatok szövettani képe között P=0,000

HPV	Típusos laphámrák		Verrucosus carcinoma		Basaloid carcinoma	
	No	%	No.	%	No.	%
Negatív	74	80,4	-	-	4	12,5
Pozitív	18	19,6	12	100	28	87,5
Összesen	92	100	12	100	32	100

Elváltozásonként és vírustípusonként a HPV előfordulási gyakoriságát a **22. Táblázat** mutatja.

22. Táblázat

Összefüggés a HPV filogenetikai csoportjai és a HPV pozitív fej-nyaki tumorok szövettani típusai között

Filogenetikai csoport	A HPV rizikó csoportjai	Papilloma		Típusos laphámrák		Verrucosus és basaloid carcinoma	
		No.	%	No.	%	No.	%
A6	HR	-	-	1	6	6	15
A7	HR	-	-	-	-	5	12
A9	HR	6	32	2	11	9	23
A10	LR	8	42	4	22	2	5
A11	IR	1	5	7	39	4	10
Egyéb A	IR	1	5	2	11	5	12
I-IV	ND	3	16	2	11	9	23
Összesen		19	100	18	100	40	100

$P=0,001$. Az egyéb A csoportba az A1, A3, A5 és A8 filogenetikai csoportba tartozó vírusokat soroltuk. HR= magas rizikójú, IR=átmeneti rizikójú, LR=alacsony rizikójú HPV. Az ND csoportba a nem definiált rizikójú vírusok tartoznak.

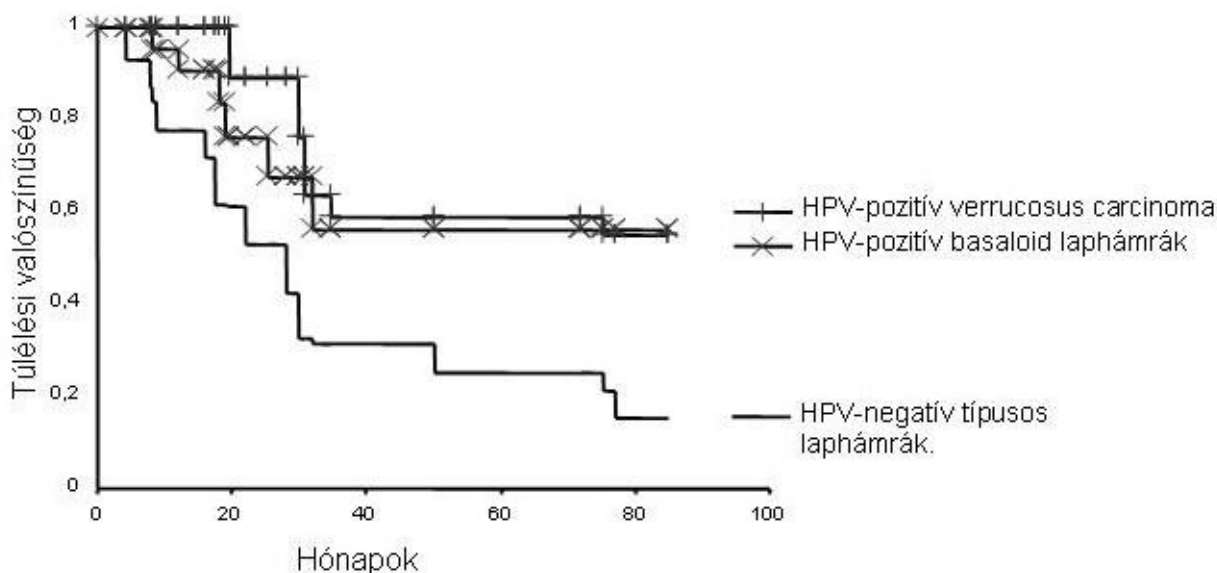
Az összes vizsgált papilloma 46%-a, a típusos elszarusodó laphámrák 19,6%-a, a basaloïd laphámrák 87,5%-a, a verrucosus carcinomák 100%-a bizonyult HPV-pozitívnak.

Érdekes további két megfigyelést kiemelni: (a) Általánosan elfogadott, hogy bármilyen lokalizációjú papilloma HPV eredetű, és többnyire alacsony rizikójú vírusok okozzák. Mi azt találtuk, hogy a papillomák több mint felében HPV nem volt kimutatható, a HPV-pozitív papillomák háromnegyed részében pedig magas rizikójú vírusok, elsősorban HPV 16, továbbá HPV 35 és 58 volt megtalálható. (b) Az is általános nézet, hogy az alacsony rizikójú HPV-k általában jóindulatú folyamatokból mutathatók ki, tehát nem okoznak malignus transzformációt. Anyagunkban valóban többségében az alacsony rizikójú HPV-k fordultak elő, viszont egy további HPV 16 szekvencia verrucosus carcinomában jelent meg.

A vizsgált 136 szájüregi- és gégecarcinomában nem volt statisztikai összefüggés a HPV-pozitivitás, és a TNM-re alapozott klinikai stádium, valamint a tumor differenciáció között. Saját anyagunkban 114 beteget tudtunk hosszú ideig követni. A Kaplan–Meier túlélési modell azt mutatja, hogy a HPV-pozitív verrucosus és basaloïd carcinomák jobb túlélési arányt mutatnak, mint a HPV-negatív típusos laphámrák, de ez a különbség a relatíve alacsony esetszám miatt éppen meghaladta a szignifikancia határát (**32. ábra**).

32. ábra:

114 szájüregi-, garat- és gégerák Kaplan–Meier túlélési függvénye



A HPV-pozitív verrucosus carcinoma (N=12) és a basaloïd carcinoma (N=28) jobb túlélési arányt mutat, mint a HPV-negatív típusos laphámrák (N=74).

1.2.4. Családi halmozódás és genetikai hajlam

A rosszindulatú ajak-szájüregi daganatok családi és genetikus vonatkozásai újabban ismertek, bár jelentőségük, kóroktani szerepük még tisztázásra vár. Hátterében a sejtciklus kontrolljában részt vevő gének polimorfizmusa, a kémiai karcinogéneket hatástalanító enzimek kódolási hibája is meghúzódhat.

1.2.4.1. Mutagén érzékenység vizsgálata fej-nyaki laphámrákokban Bleomycin teszt alkalmazásával (58., 59.)

A bleomycin-tesztet környezeti etiológiájú daganatok esetében az egyéni rákkockázat kimutatására használják. Vizsgálatainkban 295 kontrollban, 146 nem dohányzó és 149 dohányzó egészséges kontrollban, 156 erősen dohányzó és italozó fej-nyaki laphámrákos betegen konvencionális, spontán kromoszómatorékenységet és in vitro Bleomycin-érzékenységet vizsgáltunk perifériás vér lymphocytákban.

A konvencionális kromoszómaanalízis alapján az aberráns sejtek aránya a daganatos betegekben és az egészséges dohányzóknál egyaránt 2,8% volt, szemben a nem dohányzó kontrollok 2,25%-os értékével ($p < 0,04$). A dohányzás klasztogén hatása egyértelmű, tehát a veszélyeztetett populációk kockázatbecslésében a kromoszómaaberrációk biomarkerként alkalmazhatók. A Bleomycin-teszttel mért mutagénérzékenység a fej-nyak daganatos betegek esetében 1,13 törés/sejt (b/c) szignifikánsan különbözött a dohányzó (1,04 b/c) és nem dohányzó (0,98 b/c) kontrolltól ($p < 0,005$). A magyar kontrollok között azonban a mutagénérzékenyek aránya kétszeresen meghaladta (46%) más népességcsoportok (10-22%) szakirodalomban közölt érzékenységi arányát. A módszer önálló biomarkerként hazai körülmények között valószínűleg nem használható a kontrollal való nagyfokú átfedése miatt **(23. Táblázat)**.

Ha azonban a vizsgált személyek spontán (nem indukált) aberráns sejteinek gyakoriságát is figyelembe vesszük (aberráns sejt % ≥ 1 ; ≥ 2 ; ≥ 3 ; ≥ 4) a fej-nyaki laphámrákos betegek kontrollokhoz viszonyított rákkockázata egyre növekszik.

Tehát a magyar populációban a Bleomycin-teszt ideális határértéke $b/c \geq 1$, a spontán aberráns sejtek százalékos aránya pedig ≥ 2 . Ekkor a tumorosok rákkockázata már kifejezett és a csoportba tartozó személyek aránya is ideális. A spontán és indukált kromoszóma-törékenység mértéke és a rákkockázat közötti szoros összefüggés ellenére a Bleomycin-teszt a konvencionális kromoszómaanalízissel együtt ugyanakkor csak csoportszintű vizsgálatokban értékelhető. Vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy a magyar populációban a metabolizáló és detoxikáló enzimek más jellegű polimorfizmussal vannak jelen, mint azokban a szubpopulációkban ahol a Bleomycin-teszt egyéni rákkockázat becslésére is alkalmas módszer.

23. Táblázat

A Bleomycin-érzékenység és a rákkockázat közötti kapcsolat fej-nyak laphámrákos betegek és egészséges kontrollok között

Érzékenységi határértékek	Esetszám, n (%)			Odds ratio (95% konfidencia intervallum)	Szignifikancia P-érték
	Fej-nyak laphámrákos betegek, n = 156	Dohányzó kontrollok n = 149	Összes kontroll n = 295		
b/c \geq 1,00	101 (64.7)	73 (49.0)	135 (45.8)	1,91 (1,21-3,03) § 2,18 (1,46-3,25)*	P = 0,0002§ P = 0,0002*
b/c \geq 1,00 és spontán aberráns sejt gyakoriság \geq 1%	97 (62.2)	65 (43.6)	116 (39.3)	2,13 (1,34-3,36) § 2,51 (1,62-3,88)*	P < 0,0001§ P < 0,0001*
b/c \geq 1,00 és spontán aberráns sejt gyakoriság \geq 2%	76 (48.7)	55 (36.9)	93 (31.5)	1,62 (1,03-2,57) § 2,40 (1,44-4,00)*	P = 0,0490§ P = 0,0008*
b/c \geq 1,00 és spontán aberráns sejt gyakoriság \geq 3%	58 (37.2)	40 (26.8)	62 (21.0)	1,61 (0,99-2,62) § 3,03 (1,58-5,81)*	P = 0,0660§ P = 0,0008*
b/c \geq 1,00 és spontán aberráns sejt gyakoriság \geq 4%	40 (25.6)	28 (18.8)	41 (13.9)	1,49 (0,86-2,57) § 3,81 (1,68-8,64)*	P = 0,1700§ P = 0,0014*

- Kor és nem szerint illesztett

§ Kor, nem és dohányzási szokások szerint illesztett

1.2.4.2. Génpolimorfizmusok fej-nyak rákokban (62.)

293 beteg és 238 egészséges kontrollnál végeztünk genetikai analízist. A beteg és a kontrollcsoport genotípus-megoszlását a **24. Táblázat** tartalmazza. Az XRCC1 194-es kodon polimorfizmusának vizsgálata során 3 egészséges egyén, ugyanakkor egyetlen fej-nyak daganatos beteg sem bizonyult TT genotípusúnak, míg 34 beteg (11,6%) és 40 kontroll (16,9%) volt heterozigóta. A homozigóta vad (CC) genotípus gyakorisága a betegek körében (88,4%) magasabb volt, mint a kontroll csoportban (81,9%). A genotípusok megoszlása a betegek és a kontrollok között szignifikánsan különbözött ($p = 0,0357$). Ez alapján feltételezhető, hogy a ritkább T allél a fej-nyak daganatok kialakulásával szemben védő hatással, a gyakoribb C allél viszont a daganatra hajlamosító hatással rendelkezhet.

Az XRCC1 280-as kodonja esetében éppen fordított a helyzet, itt az AA genotípus az egészségeseknél nem fordult elő, míg a fej-nyaki daganatos betegek között 5 esetben igen. A betegek között 50 (17,1%), az egészséges között csak 26 (11,3%) személy volt heterozigóta. Míg a gyakoribb GG genotípus a betegek 81,2%-ában a kontroll csoport 88,7%-ában volt megtalálható. A kontroll és a beteg csoport közötti különbség szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,0206$).

Az XRCC1 gén általunk vizsgált harmadik polimorfizmusa a 399-es kodonnál található G>A szubsztitúció, amelynél a ritkább AA genotípus 36 betegnél (12,3%) és 30 kontrollnál (12,6%) fordult elő. A betegek és a kontroll csoport között számottevő különbséget nem tapasztaltunk ($p = 0,1322$), bár a betegeknél a heterozigóták aránya (45,7%) valamelyest meghaladta a kontroll csoportét (40,8%).

Az XRCC3 gén 241-es kodonjánál 39 beteg (13,3%) és 30 kontroll (12,6%) rendelkezett TT genotípussal. A heterozigóták illetve a homozigóta CC genotípusúak aránya nagyjából megegyezett (40,6% vs. 41,6% ill. 46,1% vs. 45,8%)($p = 1,00$).

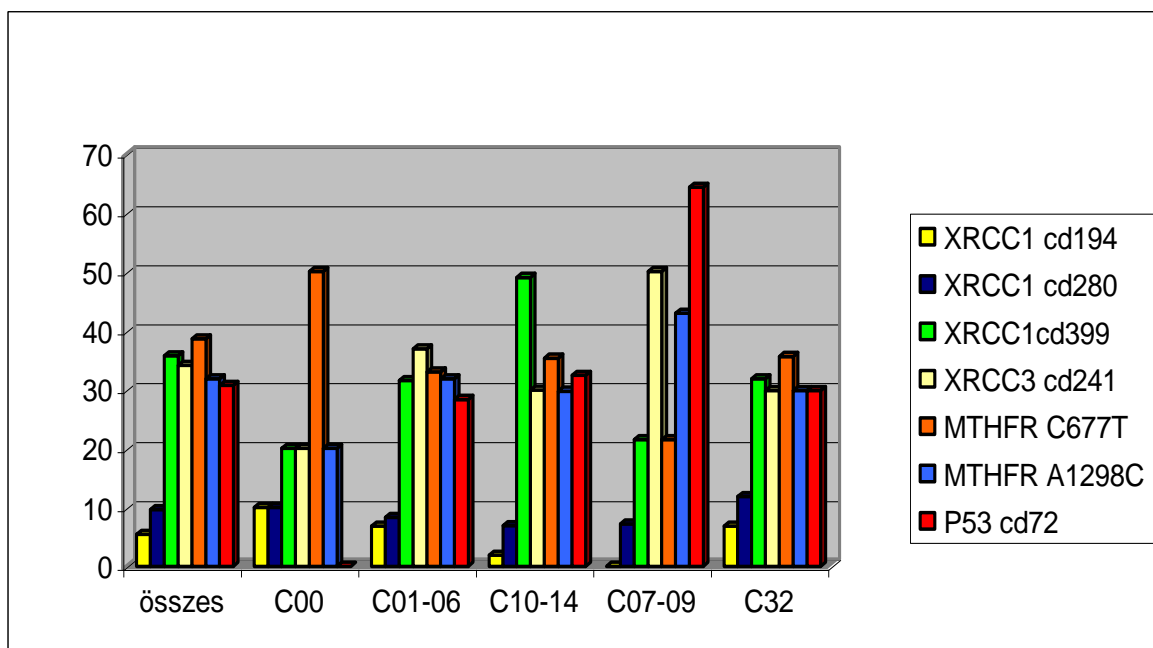
24. Táblázat

A fej-nyaki rákos beteg és a kontrollcsoport genotípus-analízise és az allélfrekvenciák összehasonlítása

Genotípus		Beteg		Kontroll	
		mintaszám	%	mintaszám	%
XRCC1					
kodon399					
GG	Arg/Arg	80	39,6	98	44,9
GA	Arg/Gln	100	49,5	100	45,9
AA	Gln/Gln	22	10,9	20	9,2
A allél frekvencia			35,7		32,2
kodon194					
CC	Arg/Arg	182	89,2	179	82,1
CT	Arg/Trp	22	10,8	35	16,1
TT	Trp/Trp	0	0,0	4	1,8
T allél frekvencia			5,4		9,9
kodon280					
GG	Arg/Arg	164	82,4	190	90,5
GA	Arg/His	32	16,1	20	9,5
AA	His/His	3	1,5	0	0,0
A allél frekvencia			9,6		4,8
XRCC3					
kodon241					
CC	Thr/Thr	95	46,6	96	44,2
CT	Thr/Met	79	38,7	87	40,1
TT	Met/Met	30	14,7	34	15,7
T allél frekvencia			34,1		35,8
MTHFR C677T					
CC	Ala/Ala	95	47,3	96	44,2
CT	Ala/Val	73	36,3	97	44,7
TT	Val/Val	33	16,4	21	11,1
T allél frekvencia			38,6		33,5
MTHFRA A1298C					
AA	Glu/Glu	98	48,3	104	48,8
AC	Glu/Ala	81	39,9	93	43,7
CC	Ala/Ala	24	11,8	16	7,5
C allél frekvencia			31,8		29,4
p53 kodon72					
GG	Arg/Arg	91	48,2	113	52,3
GC	Arg/Pro	80	42,3	93	43,1
CC	Pro/pro	18	9,5	10	4,6
C allél frekvencia			30,7		26,2

A genetikai analízist a fej-nyak daganatok lokalizációja szerint értékelve (**33. ábra**), eltérő genotípus-megoszlás figyelhető meg az egyes daganatok esetében

33. ábra Génpolimorfizmusok vizsgálata fej-nyaki daganatokban

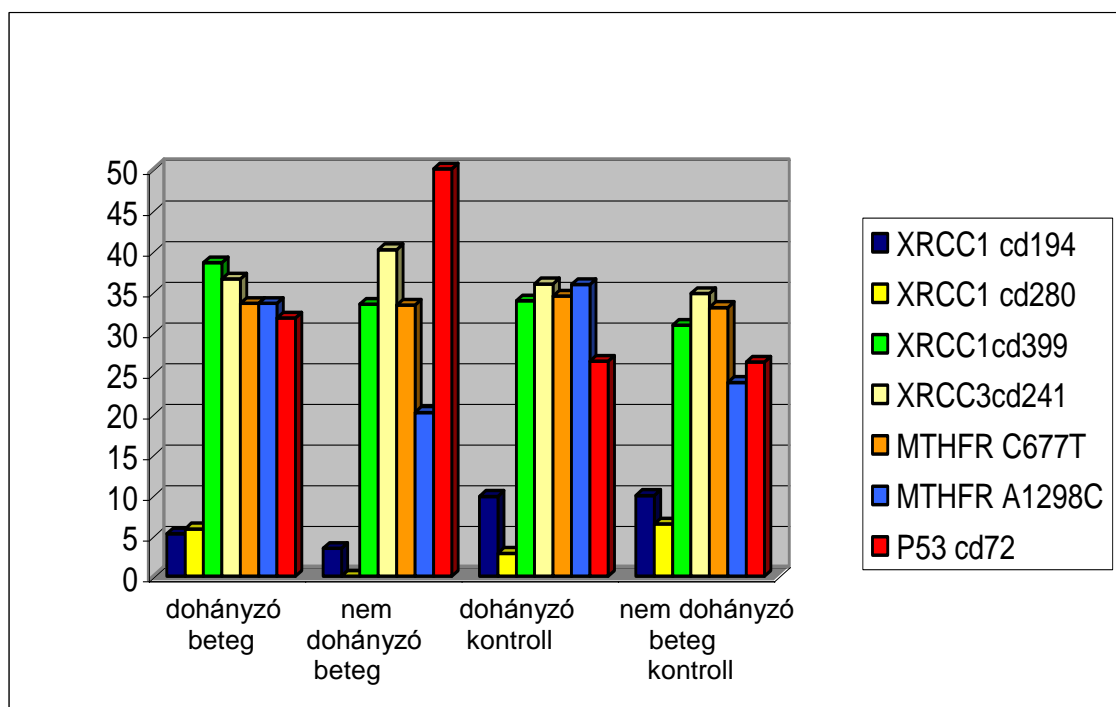


BNO kódolt lokalizációk: C00 – ajak; C01-06 – nyelvgyök; C10-14 – szájgarat, hypopharynx; C07-09 – nyálmirigy, tonsilla; C32 – gége

Bár az XRCC1cd194 mutáció nem fordul elő a fej-nyak daganatoknál a T allél gyakorisága lokalizáció szerint eltérő, az ajakdaganatoknál a legnagyobb (10,0%), míg a nyálmirigyek és tonsillák területén kialakuló daganatoknál teljesen hiányzik. Az XRCC1 cd280 AA mutáció az ajak (20%), a szájüregi (1,2%) és a garat (2,0%) területén megjelenő daganatoknál fordul elő, a nyálmirigy-tonsilla, ill. a gége területén kialakulóknál ez a mutáció 0%. Az MTHFR677 TT (50%) mutáció is az ajakrégióban leggyakoribb, viszont itt egyáltalán nem fordul elő XRCC1cd399 AA, MTHFR1298CC és p53cd72 CCmutáció. A p53 kodon72 mutáció a nyálmirigy és tonsilla daganatos betegeket érinti leginkább, normális homozigóta genotípussal egyikük sem rendelkezik, a C allél frekvenciája 64,3, a CC mutáció pedig 28,6%. Az XRCC1 cd399 polimorfizmus a garat területén megjelenő daganatok esetében fordul elő legtöbbször, az A allél frekvenciája 49,0%, az AA mutáció pedig 23,5%.

A vizsgált betegeket és a kontroll csoportot dohányzás szempontjából összehasonlítva a 91,9% dohányos és 8,1% nemdohányzó, a kontrollcsoportnál a dohányosok és nem dohányzók megoszlása 43% és 57%.

34. ábra Génpolimorfizmusok megoszlása dohányzó és nem dohányzó fejnyaki laphámrákokban



Az XRCC1cd280 AA mutáció esetében ellentmondás van a beteg és a kontroll csoport dohányos, ill. nem dohányzó része között. Ez a mutáció, mely kontroll csoportnál egyáltalán nem fordul elő, a nem dohányzó betegeknél is hiányzik. Az A allél frekvencia ez esetben 0,0% a dohányos betegeknél 5,2% viszont az egészséges nem dohányzók esetében több mint kétszer nagyobb az A allél gyakorisága (6,4%) mint a dohányzóknál (2,8%), ami arra enged következtetni, hogy a nem dohányzók esetében, ahol dohányzás mint rizikótényező kizárható, genetikai faktoroknak kell dominálniuk. Ezt a feltételezést látszik igazolni, hogy a p53cd72 C és az XRCC3 cd241 T allél ennél a csoportnál a leggyakoribb, 49,2%, ill. 40,1% (**34. ábra**).

2. Új sebészeti eljárások kidolgozása a fej-nyaki daganatok kezelésében

2.1. Lézerrel végzett állatkísérletek (23., 24., 25., 26., 64.)

2.1.1. A CO₂–lézersugár szöveti hatásának vizsgálata (23.)

A lézermetszés által létrehozott szöveti reakciók jellegzetes zónákban játszódnak le. Ezek a reakciók a nyelv és a bucca szöveteiben egymáshoz rendkívül hasonlatosak.

1. Karbonizációs zóna. A lézermetszés felületén teljesen elszenesedett szemcsés, amorf, barnásfekete réteg helyezkedik el. Itt a szöveti elemek teljesen elpusztultak, az ez alatt elhelyezkedő rétegbe helyenként a sejtek között vacuolák és hólyagok figyelhetők meg. Ezek kifejezői az exploziószerű elgőzölödésnek, mely végül is szubsztanciavesztés révén a lézermetszés tipikus kráter alakjához vezet (**35. a, b, c ábra**). A vizsgált anyagban 50 mérést végeztünk okulármikrométerrel, ezen karbonizációs zóna vastagságának meghatározására. Az átlagértéket 30,6 µm-nek találtuk.

2. A necrosis zónája. A karbonizációs zóna alatt koagulációs necrosis jelei figyelhetők meg. Sok helyen homogén terület, valamint mag elongáció is látható. A többrétegű elszarusodó laphámmal borított területeken ennek a zónának a szélessége 260 µm, míg a kötőszöveti és izomréteg területén keskenyebb (60–300 µm). A hőmérséklet- gradiens változásának megfelelően, a behatolástól távolodva a kimutatható sejtmag sérülések (elongáció, picnosis), valamint a sejtorganellumokban beállt változások mérséklődtek. 50 mérés alapján okulármikrométerrel a vizsgált anyag necrosis zónáinak átlagos szélességet 165 µm-nek találtuk (**36. a, b ábra**). A kapillárisok a necrosis zóna szélén a koaguláció és a sérült endothel sejtek kifejezett duzzanata miatt elzáródnak.

3. Átmeneti zóna. A necrosis zónáján kívül elhelyezkedő réteg, amelyet csökkenő mértékű sejtkárosodás jellemez. A réteg szélessége 300–800 µm volt.

4. A hyperthermia és az oedema zónája. A lézerdestrukciótól távolabbi területeken plazma lép ki a véredényekből és intersticiális oedema alakul ki.

A lézermetszés után létrejövő hőkárosodási zónák szélessége és egymáshoz való viszonya azonos beesési szögekben, elsősorban az alkalmazott lézersugár energiájától és kis fokban az alkalmazás időtartamától függően különbségeket mutat. Koaguláció során 5 W teljesítmény alkalmazása 0,1 s vagy annál hosszabb időtartam alatt kb. 0,1 mm mélységű hőkárosodási zóna jön létre. Ennek fele a karbonizációs és a necrosis zónája. A lézer által koagulált szövetek makroszkóposan csak felszínükön mutatnak károsodást, a kezelés helyén kráter nem alakul ki, szövethiány nem, vagy csak alig keletkezik. Kráterképződéshez az 5 W-os tartományban csak a folyamatos üzemelési mód vezet. Vaporizáció (10-15 W) során a 0,1 s vagy annál hosszabb alkalmazási időtartam kb. 0,2 mm mély hőkárosodott zónát hoz létre, aminek csak kb. 40%-a az irreverzibilisen károsodott tartomány. Ebben az esetben már – füst keletkezése mellett – kráterképződés is megfigyelhető. A kráter felszínét elszenesedett szövetek fedik. Vágás (20–25 W) során 0,1 s vagy annál hosszabb alkalmazási időtartam kb. 0,3 mm mély, egyenes falú hőkárosodási zónát eredményezett. A létrejött irreverzibilisen hőkárosodott réteg a hőkárosodási zóna mintegy 30%-át teszi ki (**37., 38. a, b, c ábra**).

Munkacsoportunk Scanning-elektronmikroszkóppal is vizsgált lézersugárással ejtett metszést, és annak szélén 1 mm-nél keskenyebb termokárosodott zónát figyelt meg. Minél nagyobb teljesítményt alkalmazunk – azonos nagyságú metszés létrehozására –, annál keskenyebb a hőkárosodott sáv (3., 40).0020

Makroszkóposan nagyméretű füstképződés mellett mélybe hatoló defektus keletkezik, amelynek felszínét elszenesedett szövetek fedik.

2.1.2. A CO₂-lézer-sugár beesési szögének vizsgálata állatkísérletekben (23., 24., 25., 27., 28., 65.)

Az általunk ismert irodalom alapján mi vizsgáltuk először a lézeralkalmazás irányának jelentőségét. Számításokat végeztünk, hogy azonos keresztmetszetű sugár különböző beesési szögekben érkezve, a felszín mekkora felületét érinti (39. ábra). Ebből – feltételezve, hogy azonos energiamennyiség azonos térfogatú szövet elgőzölögtetésére elégséges – következtetni lehetett arra, hogy a nagyobb felületen eloszló energiamennyiség sekélyebb, míg a kis felületet érintő mélyebb defektus létrehozására alkalmas.

Ezeknek az elméleti megfontolásoknak a CO₂-lézer-sugár – szövettani vizsgálataink eredményei szerint – jól megfelel. A 60°-os szögben beérkező sugár hatására létrejövő kráter a 90°-oshoz képest 15%-kal, 45°-nál 30%-kal, 30°-nál 50%-kal lesz kisebb mélységű. Egyre elnyújtottabb ellipszis formájú defektus jön létre. A lézió felszínének átmérője 60°-nál 15%-kal, 45°-nál 40%-kal, 30°-nál 100%-kal lesz nagyobb. Mindkét vizsgálatsorozatban az elméleti megfontolások és számítások alapján feltételezett értékeket jól megközelítő eredményeket kaptunk (40. ábra).

A lézersugár beesési szöge jelentősen megváltoztatja azonos teljesítmény és időtartam mellett a 90 foknál mért értékeket. Minél inkább eltér a lézersugár beesési szöge a 90°-tól, annál nagyobb lesz a lézerezett felület nagysága, és kisebb méretű a szöveti destrukció mélysége. 60 fokú vágás esetén kb. 15%-kal, 50 foknál kb. 35%-kal, 40 foknál 50%-kal csökken a szöveti destrukció mélysége, 20 foknál már koaguláció is alig jön létre. 30 foknál nagyobb beesési szög esetén a keletkezett kráter kifejezetten aszimmetrikus lesz. Ezt az eredményt klinikai tapasztalat is alátámasztja: a patológiás szövetek csak nagymennyiségű épszövet feláldozásával távolíthatók el (41., 42. ábra, nyelv, bucca).

A lokalizáció változtatása (bucca, nyelvhát, nyelv alsó felszíne) jelentősen nem befolyásolta az eredményeket, azokban jelentős eltérést nem találtunk, és operációs mikroszkóp alkalmazása esetén különbséget nem észleltünk.

2.1.3. CO₂-lézer-sugárral, elektrokauterrel és szikével végzett metszés szöveti hatásának vizsgálata (23., 65.)

Az elektrokauterrel létrehozott szöveti reakciók teljes mértékben megegyeznek a lézeralkalmazás utáni reakciókkal. Egyetlen lényeges különbség az, hogy a hőkárosodás zónái – különösen a necrosis és átmeneti zóna – lényegesen, kb. 5-8-szor szélesebbek. A necrosis zónája a hőkárosodási zónának több mint a fele. Az elektrokauternél is megfigyelhető, hogy nagyobb teljesítmény esetén keskenyebb a sebfelszínek necrosis. A

necrosis zónája azonban a legmagasabb teljesítménytartományban is többszöröse, mint az alacsonyabb lézerteljesítményeknél. Az elektrokauterrel ejtett seb felszíne – szemben a lézermetszéssel – egyenetlen, fellazult. A sebészeti szikével ejtett metszés felszínén durva mechanikus károsodás jeleit figyelhetjük meg. Felrostdódások, szakadások, egyenetlen metszlap látható.

A lézersugár hatására létrejött kráter tipikus harang alakú. A létrehozott szövethiány falai simák, a metszés felszíne egyenletes, rajtuk elszórtan finom, elszenesedett particulumok figyelhetők meg. Maga a metszlap egyenletes, tömör felszín benyomását kelti. A lézersugárral végzett metszés éles szélű, roncsolást a legkisebb mértékben lehet csak rajta felfedezni. A szövethiány környezetében lévő struktúrák károsodása minimális, kevesebb, mint az elektrokauter esetén, de nagyobb, mint a szike alkalmazása után. A penge csupán a metszfelszínen okoz mechanikus elváltozásokat, a mélyebb rétegekben nem. Az elektrokauterrel metszett felszíneken durva, elszenesedett szemcséket, karbonizált elemeket lehet látni. Maga a metszlap viszonylag sima felszínű, de fellazult. A szikével végzett metszések után a sebszélek mechanikus károsodását lehetett megállapítani. A metszfelszíneken szakadások, a rostok kihúzódnak észlelhetők. Sok helyen a vér alakos elemei borítják a felszínt (43. a, b, c ábra).

2.1.4. A CO₂ lézer és az elektrokauter alkalmazása utáni sebgyógyulás vizsgálata (23., 65.)

A lézer 3-féle alkalmazási módja (koaguláció, vaporizáció, excízió) utáni sebgyógyulás a szövettani vizsgálatok szerint hasonlóan zajlott le (44. a-j ábra).

A műtét utáni 2. napon a sebzések hisztológiai képén fibrines réteg figyelhető meg a felszínen. Ebben a fibrines anyagban neutrophil granulocyták találhatók, melyek a kráter falában is nagy mennyiségben fordultak elő. A kráterben emellett dilatált kapillárosokat és extracelluláris oedemát láttunk. Az 5. napon a seb szélétől éppen kezdődő epithelisatiót lehetett megfigyelni. Egyidejűleg az ép szövetekből kereksejtes demarkálódás kezdődött a hőkárosodási zóna határán. A keletkező epithelium normális mikroanatómiai felépítést mutatott, az epithelium alatt a submucosában fiatal kollagénelemeket lehetett kimutatni. A neutrophil granulocytákból álló beszűrődés jelentősen csökkent. A 10. napon koaguláció esetén az epithelisatio jelentősen előrehaladott, a 20. napra befejeződött. Vaporizáció és vágás esetén ez a folyamat lelassult. A 10. napra a kereksejtes infiltráció hisztolitikus hatására demarkálódott a belső 3 károsodott zóna. A demarkáció vonalán egyidejűleg egy új réteg alakult ki. Felülről az epithelium, alulról sejtdús, kollagén rostokban gazdag regenerációs szövet növekedett. A 20. napon vett biopsziák hisztológiai képén azt lehetett látni, hogy az epithelium és a submucosa mikroanatómiai képe normalizálódik úgy, hogy a 10. nap körül kialakult kétkomponensű réteg kitölti a demarkálódott, hőkárosodott 3 zóna területét. A gyógyulási idő múlásával a nyelvhám vastagságának csökkenését, majd a 40. nap után mérsékelt emelkedését mutatja. A nyálkahártya elvékonyodása annál nagyobb fokú volt, minél nagyobb teljesítményt alkalmaztunk. A kialakuló submucosa vastagsága az eredeti kétszerese, majd később ez folyamatosan csökkent és közelítette az eredeti vastagságot.

Az elektrokauter alkalmazása utáni sebgyógyulás hisztológiai képe és a gyógyulás időtartama hasonló volt a lézersebzés utánihoz. Az 5-10

posztoperatív napon ezekben az esetekben is kereksejtes infiltráció, demarkálódás alakult ki, majd a sebüreget feltelődött. Jelentős különbség viszont a jóval szélesebb necrosis zónája, a nagyobb fokú oedema és gyulladásos jelenségek mellett, hogy a metszésvonalban nagyfokú kollagénfelszaporodást és hegesedést lehetett megfigyelni.

2.1.5. A CO₂- és ND-YAG lézersugár kombinált alkalmazása szöveti hatása és a sebgyógyulás vizsgálata állatkísérletekben (23., 64.)

Az általunk ismert irodalom alapján először vizsgáltuk a lézeralkalmazás irányának hatását a szöveti destrukció jellemzőire a szájüregben (8., 26.). Szövettanilag vizsgálva a CO₂-lézer okozta kráterek felszínét közvetlenül műtét után keskeny karbonizált réteg borította, alatta kismértékben oedemás, hőkárosodásra utaló elváltozásokat mutató (elmosódott sejthatárok, sejtmag-elongáció, eosinophil citoplazma) szövetréteg helyezkedett el. Ez a változás 15 W teljesítmény fölött már megfigyelhető volt, és bár mélysége függött az alkalmazott energiától, nem haladta meg a 2 mm-t még nagy teljesítmények esetén sem. Az Nd-YAG lézerrel ejtett sebek felszínét is karbonizált réteg borította, mely alatt súlyos hőkárosodás jeleit mutató szövetréteg helyezkedett el zsugorodott sejtmagokkal, élénken eosinophil festődésű citoplazmával, elmosódott sejthatárokkal. E zónán kívül a sejtek épnek látszottak, de a sejt közötti állomány oedemás volt, számos tágult kapillárisal. A teljesen ép szövet a kráter szélétől 3-5 mm-re volt az alkalmazott energiától függően.

A kétféle lézersugarat kombináltan alkalmazva alacsony energiák hatására (10–15 W CO₂ és 15–20 W Nd:YAG) csupán felszínes hőkárosodás látszott a hám alatt, a hám alatti rétegek épek voltak. 20–25 W CO₂ és 30–70 W Nd:YAG kombinációja az energiáktól függő mélységű, szélességében azonban az 1,6–1,8 mm-t meg nem haladó szélességű hőkárosodást hozott létre (45. a ábra). A kráter falát kb. 40 µm szélességű karbonizált réteg borította, a környező sejtrétegben hőkárosodásra jellemző magzsugorodással, a citoplazma vacuolizációval, a sejthatárok elmosódottságával. Az ezen kívül eső rétegekben sejtkárosodás már nem, csupán mérsékelt oedema látszott kb. 2-3 mm-es körzetben. Minden esetben hiányzott a korábbi vizsgálatainkból és a szakirodalomból egyaránt ismert széles eosinophil hőkárosodott zóna, mely az önmagában alkalmazott Nd:YAG lézersugár hatására jellemző.

A sebgyógyulást szövettanilag vizsgálva egy héttel (45. b ábra) a kis energiákkal történt beavatkozás után csak néhány tágult kapilláris látszott a hám alatt, míg a nagyobb energiák hatására létrejött krátereket eosinophil anyag töltötte ki, mely gennysejteket és lymphoid elemeket tartalmazott. A kráter környezetében számottevő gyulladásos reakció nem volt.

Két héttel a kezelés után (45. c ábra) a kisebb energiájú sugárhatásnak kitett területeken számottevő hegesedés nélkül már ép szövet látszott. Nagy energiák után a feltisztult sebalapon tág kapillárisokból, sejtdús kötőszövetből álló granulációs szövet jelent meg. A felszínen a kráter szélei felől megindult a hámosodás.

Három hét múlva (45. d ábra) már nagy energiák után is csak vékony, 60 µm szélességű hegyszövet, a felszínen a környezeténél keskenyebb, de normális felépítésű hám látszott. Hasonló képet láttunk a négy héttel a beavatkozás után vizsgált állatokból nyert mintákon is.

2.2. Sebészi lézerrel végzett műtétek hazai bevezetése (2., 4., 27., 28., 66., 67., 68., 69., 70., 71.)

A CO₂ sebészi lézer alkalmazását 1980-ban vezettük be hazánkban, és azóta nemzetközileg is jelentős számú műtétet végeztünk vele a fej-nyak területén.

2.2.1. A CO₂-lézer alkalmazása fej-nyaki bőrdaganatok kezelésére (22., 23., 66., 67.)

Hazánkban először és legnagyobb számban végeztünk CO₂-lézerrel műtéteket a bőrön. A beavatkozásokat helyi érzéstelenítésben, ambulanter, néhány perc alatt el tudtuk végezni. A műtétekhez 1-2 kézi műszeren kívül egyébre nem volt szükség.

Betegcsoportunkban – a vaszkuláris léziókat kivéve – koaguláció és vaporizáció esetén vértelen sebfelszínen tudtunk dolgozni, vágás esetén a lézermetszés nyomán feltároló sebfelszínen a látótérbe kerülő 1 mm-nél nagyobb átmérőjű ereket lekötöttük vagy Nd-YAG lézerrel vagy elektrokauterrel koaguláltuk. Azokban az esetekben, ahol a lézió csak a bőr felszíni rétegét érintette, elegendő volt a kisebb teljesítmény (5–10 W), míg a mélyebb rétegekbe terjedő elváltozások maradéktalan eltávolításához fókuszált és a közepes teljesítménytartományba tartozó sugárra (10–15 W) volt szükség. A kapott esztétikai és funkcionális eredmény általában a kevésbé súlyos, kisebb felszíni kiterjedésű és főként felszínesebb léziók eseteiben volt kedvezőbb, szinte hegesedéstől mentes, míg a bazális membránnál mélyebbre terjedő elváltozások nyomán mérsékelt hegesedést tapasztaltunk. A hegesedés egy esetben sem érte el azt a mértéket, mely plasztikai korrekciót vagy funkciókárosodás miatt egyéb beavatkozást igényelt volna.

A hemangioma capillarae-k eltávolításakor elsősorban vaporizációt alkalmaztunk 10–15 W fókuszált sugárnyalábbal, jelentősebb vérzés nélkül. A haemangioma cavernosum miatti műtétek során néhány esetben sértettük meg lézerrel végzett kimetszés közben az érdaganat ellátó ereit – annak ellenére, hogy a környező ép szövetek előzetes körkörös koagulációja után kezdtük el az evaporizációt, illetve excíziót –, és kényszerültünk azokat hagyományos eszközökkel ellátni. Akkora vérzést, amely volumenpótlást igényelt volna, nem tapasztaltunk. A többi bőrelváltozás műtétje kapcsán említést érdemlő vérzéssel egyáltalán nem találkoztunk.

A koaguláció, vaporizáció során a szöveteket eszközzel nem érintettük, nem komprimáltuk, nem vongáltuk, vágás esetén az épsben vezetett metszés elváltozás melletti sebszélét emeltük el, így a keletkező sebszéleket ebben az esetben sem traumatizáltuk. A szövetkímélő technika nemcsak abból származik, hogy a lézersugárral létrehozott seb környezetét a műtét során nem károsítottuk, hanem abból is, hogy a lézerrel létrehozott sebfelszín termikus károsodása a 300 µm szélességet nem lépte túl.

A metszésre használt eszközzel sem tumorsejteket, sem baktériumokat, sem vírusokat, sem pedig ezek toxinjait nem vittük az ép szövetekbe. A lézersugár termikus hatásából következik, hogy ezeket a kórokozókat a műtét során elpusztította, így a műtét aszeptikusnak tekinthető. A lézerműtétek után a sebfelszínt koagulált fehérjéből álló védőréteg fedte, mely védi a seb mélyebb rétegeit a felülfertőződéstől. Így szuperinfekció alig alakult ki.

A lézerexcíziók során eltávolított szövetek hisztológiai feldolgozásakor vizsgáltuk a sebszéleket. Minden esetben azt találtuk, hogy a metszlap 10–20 µm nagyságrendileg egyenes vonalú és éles határú. Rosszindulatú daganatok esetén az ép szövetekig terjesztettük ki a műtéteket.

A posztoperatív időszakban jelentősebb oedemaképződést nem észleltünk. A posztoperatív fájdalom jelentkezését a betegek elmondása szerint tudtuk feljegyezni. Az esetek 3/4 részében egyáltalán nem volt szükség fájdalomcsillapító tabletta szedésére.

A sebgyógyulás gyorsaságát és minőségét elsősorban a lézerezett terület felszíne, valamint a lézerműtét típusa befolyásolta. Minél kisebb felszínű és minél kevésbé mély sebet hagytunk hátra a műtéttel (**8. a ábra**), annál gyorsabb és kisebb tömegű heggel gyógyuló területet kaptunk.

Megállapítható, hogy a 2 cm-nél kisebb átmérőjű és a bőralját nem érintő sebzéseket követően szinte teljesen hegmentes és a 21-28 napra gyógyuló felszíneket kaptunk. Ennél nagyobb felszínű vagy mélyebb elváltozások műtétjét követően a 28-35. napra várható a hámosodási folyamat befejeződése. Az esztétikai eredmény ezekben az esetekben is kielégítő vagy kiváló (**10. ábra**)

A bőrrákok több mint 89,4%-a T1-T2 méretű volt. A 27,6 hónapos átlagos daganatmentes túlélés mellett a recidíva arány 19% volt, melyet a nagyobb infiltratív T3-T4 daganatok 10,6%-os előfordulási aránya magyarázhat. Ezeknél a betegeknél az általános állapot vagy a radikális műtét más ellenjavallata miatt végeztünk lézerkezelés(ek)e)t. A reziduális illetve recidív daganatok kezelésében a lézer többször is alkalmazható. A benignus elváltozások esetén a nők aránya magasabb, mint a férfiaké, ezt a jelenséget az esztétikai célból is végzett műtétek magyarázhatják.

2.2.2. Az általunk szerkesztett szájüregi endoszkópok alkalmazása CO₂-lézerrel végzett műtétek esetén (23., 27., 28.)

Az általunk ismert irodalom alapján mi szerkesztettünk először endoszkópokat abból a célból, hogy a szájüreg rejtett területeit az ideális 90 fokot megközelítő szögben kezelhessük lézerrel.

Eszközös méréseink szerint a szájüreg elülső harmadában (ajkak, felső és alsó frontfogaknak megfelelő vestibulum, nyelv elülső 1/3-a) az ideális 90° beesési szögben vagy annak közelében elérhető a szájnyálkahártya felszíne. A középső harmadban (a praemolaris fogaknak megfelelő vestibulum, a nyelv és bucca középső 1/3-a) 50–70° közötti beesési szögben kezelhető. Az első molaris fog síkjától hátrafelé eső területekre (a vestibulum, a bucca első molarisok mögötti része, a nyelv és a szájfenék-garati 1/3-a), valamint a szájpad nagyrésze, a lingualis fogmedernyúlványi felszínek csak 50°-nál kisebb beesési szögben kezelhetőek. Tehát az ideális 90°-os beesési szögben csak a szájüreg felszíneinek legfeljebb 1/3-a érhető el direkt úton.

A 30 betegen végzett mérések adatait összegeztük, gyakorlatilag a modellvizsgálat eredményeivel azonos eredményt kaptunk (leszámítva az egyéni adottságokból következő kisebb különbségeket). Az ideális beesési szög elérésére szájüregi endoszkópokat készítettünk.

A fixtükrös endoszkóp megfelelő irányba fordításával a szájüreg összes területe elérhetővé vált, így lézersugárral kezelhető lett (tuber maxillae mögötti felszín, alsó frontfogak lingualis ínrésze stb.). Az esetek jelentős részében, a

szájüreg középső harmadában így már 90° beesési szöget tudtunk elérni a felszíneken. Ugyanakkor egyes lokalizációkban, a szájüreg eldugottabb részein a fixtükrös endoszkóp alkalmazása nehézkesnek bizonyult. A szájüreg garati 1/3-ában az endoszkóp alkalmazása révén lehetségessé vált a direkt rálátásból nem kezelhető felszínek kezelése, de az elérhető beesési szög általában $50-70^\circ$ közötti érték volt.

A forgótükrös endoszkóp kézidarabjával a lézersugarat már a szájüreg bármelyik területére nehézség nélkül 90° -os szögben el lehetett juttatni azokra a részekre is, melyek direkt rálátásból nem, csak tükröből láthatók.

A posztoperatív szakban a betegek átlagosan 1-2 napig igényeltek fájdalomcsillapítót, két esetben alakult ki mérsékelt oedema a műtési területen. A sebgyógyulás ideje a műtét kiterjedtségétől függően 7-28 nap között változott. Említést érdemlő szövődmény nem volt. Az öt uvula, illetve lágyszájpad rák sugárterápia utáni recidíva volt, közülük egy recidívált a lézer műtét után (átlagos követési idő: 10 hónap).

2.2.3. A CO_2 -lézer alkalmazása szájüregi daganatos elváltozások kezelésére (22., 23., 66., 68., 70.)

Hazánkban először végeztünk CO_2 -lézer-műtéteket a szájüregben.

A beavatkozások területe – a haemangiómák egy részét leszámítva – vérmentes volt, oedema nem alakult ki. A betegek kétharmadában 1-2 napig fájdalomcsillapításra volt szükség. A sebgyógyulás 15-28 nap alatt zajlott le, minimális hegképződéssel, főleg kisméretű vagy felszínes (basalis membránt nem elérő) jóindulatú vagy praecanceroticus elváltozások esetén (11. ábra). Nyelési, légzési panasz nem volt, a szájüreg anatómiailag restitutio ad integrum gyógyult. Az excíziók után összevarrt sebek 1%-a szétnyílt és per secundam telődött. A szuperinfekció aránya jelentéktelen volt, antibiotikus védelem és lokális kezelés mellett néhány nap alatt megszűnt. A kiújulás a benignus és a premalignus esetekben 4–8% közöttinek bizonyult. A recidívák aránya rosszindulatú elváltozások esetén megegyezett a hagyományosan végzett műtétekkel. A 253 szájüregi malignus daganat esetén 25 hónap feletti átlagos daganatmentes időszakot tapasztaltunk. A 25,3%-os recidívaarányt a megközelítőleg 10,5%-os előfordulást elérő, T3-T4 daganatok elsősorban palliatív műtete magyarázza (2. 3. táblázat).

2.2.4. A CO_2 - és ND-YAG lézer kombinált alkalmazása szájüregi elváltozások kezelésére (22., 23., 26., 72.)

A kombinált lézeralkalmazás különösen vérzékeny vagy érdaganatos betegek esetén bizonyult kedvezőnek, ugyanis a várható vérzéseket – a ND-YAG lézer szélesebb koagulációs hatása miatt – tökéletesen uralni lehetett. A műtét, illetve a posztoperatív szak a csak CO_2 -lézerrel végzett beavatkozásoktól érdemben nem különbözött.

A posztoperatív szakban a betegek egyharmada átlagosan 1-2 napig igényelt fájdalomcsillapítót, két esetben alakult ki mérsékelt oedema a műtési területen. A sebgyógyulás ideje a műtét kiterjedtségétől függően 7-28 nap között változott. Az esztétikai eredmény kielégítő vagy kiváló volt (14. ábra).

Említést érdemlő szövődmény nem volt. Mind az öt uvula-, illetve lágyszájpadrák sugárterápia utáni recidíva volt. Közülük eddig egy recidivált a lézerműtét után 10 hónappal.

2.2.5. A CO₂-lézer alkalmazása gégeelváltozások kezelésére (2., 4., 22., 23., 43., 44., 66., 68., 70., 71., 72., 73., 74.)

2.2.5.1. A narkózis technikája (69.)

Hazánkban először közöltük az endolaryngealis lézerműtétek narkózisának típusát.

Az általunk végzett műtétek átlagosan 36 percig tartottak (8-120 perc). Minden műtét során kellő mélységű narkózist és relaxációt (mozdulatlan hangszalagokat) lehetett biztosítani. Hypoxiát egyetlen esetben sem észleltünk. Az alkalmazott tubusok izolálása, mérete és azok elhelyezése a hangrésben lehetővé tette a műtési terület szabad elérését úgy, hogy a tubust nem sértettük meg. Kóros reflexet nem észleltünk. A műtétek során négyszer tachycardiát, amelyet a narkózis mélyítésével, 4 esetben bronchospasmust észleltünk, amelyet gyógyszeresen szüntettünk meg. A jet technika bevezetése után a műtési manipuláció leegyszerűsödött, a mellékhatások hasonlóan bizonyultak, melléksérülés nem fordult elő. A jet technika – azonos altatógázok melletti – alkalmazása során (1984 után) a lézerműtét speciális körülményeivel összefüggő szövődményt a több száz altatás során nem észleltünk.

2.2.5.2. A jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok laryngomicrochirurgiás és lézeres műtéteinek összehasonlítása (74.)

A laryngomicrochirurgiai beavatkozásokat is megfelelően feltárt és operációs mikroszkóppal tökéletesen áttekinthető és mikrosebészeti műszerekkel elérhető területen végeztük. Szemben a lézerműtétekkel vértelen műtési területet nem lehetett biztosítani. A felső légutakban oedemát vagy utóvérzést egyik műtési típusnál sem észleltünk. A légvétel akadálytalan volt, tracheotomiát nem kellett végezni. A recidívák arányát táblázatban foglaltam össze (7., 8. táblázat). A lézerrel operált betegeket a 1-3. posztoperatív napon otthonukba bocsátottuk. A számok azt mutatják (7., 8. táblázat), hogy lézerrel végzett műtétek után – minden elváltozás esetén – lényegesen kevesebb a recidíva, és nem alakult ki synechia (követési idő: 2-22 hónap).

2.2.5.3. Gégeszűkületek lézerműtétei (4., 22., 66., 73., 74.)

Hazánkban először végeztünk CO₂-lézerrel endolaryngealis synochiolysist.

A synochiolysiseket 20-30 percig tartó megfelelően feltárt, operációs mikroszkóppal tökéletesen áttekinthető és lézersugárral elérhető, műtét közben is vértelen területen végeztük.

Az eredményes műtétek átlagos követési ideje 25,73 hónap. A 31%-os restenosis megfelel az irodalmi adatoknak (42). A sikertelen esetek az 1 cm-nél szélesebb körkörös, heges szűkületekre és a porcok károsodására vezethetők vissza. A gége- és (merev csővel elérhető) recidív

légcsőszűkületek esetén átlagosan 2-3 alkalommal történt beavatkozás. A műtétek során és utána lézerrel nem uralható vérzést nem észleltünk, légzési panasz miatt légcsőmetszés végzésére nem kényszerültünk. A gége és a légcső felső szakaszának szűkületeinek kialakulásában több tényező játszhat szerepet, kezelésük még mindig nem megoldott. Jó alternatíva a lézeres beavatkozás, melynek során a tehermentesítő légcsőmetszés elkerülhetővé válik.

2.2.5.4. Jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok lézerműtétei (22., 23., 66., 68., 70., 72.)

Hazánkban először és legnagyobb számban távolítottunk el CO₂ lézerrel jóindulatú és praecancerotikus elváltozásokat a gégéből.

A 129 jóindulatú (16., 17. ábra) és 202 praecancerotikus (18. ábra) gégeelváltozás lézeres eltávolítását megfelelően izolált, vértelen műtéti területen végeztük. Melléksérülés egyetlen esetében sem fordult elő, a narkózishoz használt tubus sértetlen maradt. A műtéti területen és környékén minimális ödéma képződést figyeltünk meg, a légzés egyetlen esetben sem volt annyira nehezített, hogy tracheotomiát kellett volna végezni. Utóvérzés sem alakult ki. A betegeket 1-2 nap múlva otthonukba bocsátottuk. Korrekcióra szoruló gégeszűkület nem alakult ki. A gége benignomáinak műtétei után 11 %-os, praecancerosisok után 23%-os recidívaarányt figyeltünk meg. Ez újabb lézerrel végzett műtéti indikációt jelentett, amelynek elvégzése után újabb recidívát elenyésző számban észleltünk.

2.2.5.5. Rosszindulatú gégedaganatok lézerműtétei (22., 23., 66., 68., 70., 71., 76.)

Hazánkban először és legnagyobb számban végeztünk endolaryngealis CO₂-lézer-műtéteket rosszindulatú gégedaganatok (19. ábra) miatt.

A műtétek lefolyása, a perioperatív tünetek és panaszok megegyeztek az előző fejezeten leírtakkal. A gége elváltozásainak megoszlását és recidíva arányát az 5. a táblázat, a malignus daganatok TNM szerinti megoszlását az 5. b táblázat szemlélteti. A gége malignus daganatainak recidívamentes túlélési eredményei, illetve a recidíva előfordulása jelentős fokú szórást mutatott. Ennek magyarázata az, hogy további anamnesztikus adatok alapján csoportosítva Tis-T1-T2 tumoros betegeket, eltérő a betegség kórlefolyása is, és a recidíva aránya is. Betegeinket három csoportba soroltuk: az Intézetünkben primeren operált betegekre, az előzetesen nyaki irradiációban részesült betegekre, illetve a korábban – leginkább más intézetekben – operált recidív rákok csoportjaira. A három csoportban a betegség kórlefolyása, a recidívaaránya nagy mértékű eltérést mutat (9. a, b, c táblázat), amely különösen szemléletesen látható Kaplan–Meier szerint ábrázolva (46. ábra). A recidívált tumoros betegek további kezelését, illetve a végkimenetelt a 9. táblázatban foglaltam össze.

2.2.6. Garatváltozások lézerműtétei (22., 23., 66., 68.)

Hazánkban először és legnagyobb számban végeztünk CO₂-lézer-műtéteket különböző lokalizációjú és szövettani típusú garatváltozások miatt.

A garatváltozások lézerműtétei – a garat aborálisabb elhelyezkedése miatt – technikailag azért voltak nehezebben kivitelezhetőek, mint a szájüreg elváltozásai esetén, mert a lézersugarat 60-90° között vezettük a műtéti területre. A műtét és a posztoperatív szak egyébként lényegesen nem különbözött. Kiemelendő, hogy néhány haemangiómát leszámítva vértelen műtéti területen dolgozhattunk. Jelentős oedema egyetlen esetben sem alakult ki. A betegek kétharmada 1-3 napig igényelt – mérsékelt fájdalmai miatt – fájdalomcsillapítást. Nyelési, légzési zavart nem észleltünk, torzító hegesedés nem alakult ki. A betegeket 1-3 nap múlva otthonukba bocsátottuk. A sebgyógyulás 15-28 nap alatt zajlott le. Szuperinfekció az esetek néhány százalékában alakult ki, antibiotikus védelem és lokális kezelés hatására gyógyult. Gyulladás szinte kizárólag sebszétnyílás esetén észleltünk. A rosszindulatú tumorok recidívaaránya itt sem az alkalmazott sebészeti eszköztől függött (**10. táblázat**).

3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése (31., 32., 33., 77., 78., 79., 80., 81., 82.)

3.1. Saját módosítású buccalis lebeny alkalmazása száj-orrgarati szövetpótlásra (31., 77., 78.)

Az általunk ismert irodalom szerint hazánkban először alkalmaztunk buccalis lebenyt ritka méretű és elhelyezkedésű száj-orrgarati defektus pótlására.

Mind a hat buccalis lebeny beépült a defektus területére, annak ellenére, hogy – az eredeti leírással ellentétben (83., 84., 85., 86.) nem tartalmazta a m. masseter rostjait. Mikrocirkulációs zavart egy esetben sem észleltünk. Annál a betegnél alakult ki dehiscencia, aki 67,5 Gy dózisú preoperatív besugárzásban részesült. A minimális szöveti hiány azonban spontán záródott. A betegek per os táplálása zavartalan volt, kivéve a preoperatív besugárzott beteg átmeneti szájnyitási zavarát. A rágás, nyelés és a beszéd alig változott, kivéve azt a beteget, ahol a lágy szájpad több mint a felét eltávolítottuk. Nála regurgitáció néha előfordult. A szájüregi kontúrok enyhe korrigálására egy esetben volt szükség. Egyébként az orrgarat alakját megközelítően sikerült helyreállítani (**21. ábra**).

A donor terület öt esetben per primam gyógyult. Egy betegnél a kb. 1 cm hosszú per primam feszülésmentesen nem zárható sebszél per secundum hegesedett, amelyet a szájnyitás beszűkülése miatt második ülésben kimetszettünk, és Z plasztikával morfológiai restitutio ad integrum elérése mellett zártunk.

3.2. Nasolabialis lebeny szájüregi szövetpótlásra (31.)

Az általunk ismert irodalom szerint hazánkban először és nagyszámban alkalmaztuk a nasolabialis lebenyt ritka méretű és elhelyezkedésű szájüregi defektusok pótlására. Az általunk alkalmazott 26 nasolabialis lebenyből (**11. táblázat**) 25 zavartalanul beépült (**14. táblázat**). Egy esetben észleltünk részleges necrosis, amelynek krátere másodlagosan telődött. A részleges necrosis oka – felehetően – a fogíny okozta kompresszió volt. A szájüreg kontúrjai megfeleltek a műtét előtti állapotnak, a rágás, nyelés és beszéd

zavartalan volt. A nasolabialis redőben kialakult heg lényeges esztétikai deficitet nem okozott, legtöbb esetben alig volt észrevehető (**22. ábra**).

25. Táblázat

A lebenyekkel és donorhellyel kapcsolatban észlelt szövődmények száma

	Lebeny teljes elhalása	Lebeny részleges elhalása	Donorhely gyógyulási zavara
Nasolabialis lebeny	0	1/26	0
PM lebeny	1/150	7/150	13/150
Alkarlebeny	25/146	3/146	7/146

3.3. Saját módosítású PM myocutan lebeny alkalmazása garat hátsó fal szövethiány pótlására (31., 32., 33., 34., 35., 79., 80.)

Hazánkban először alkalmaztuk a PM myocutan szigetlebenyt a rendkívül ritka, csak a garat hátsó és oldalsó falára kiterjedő szövethiány pótlására.

Megelőzően ezt a lokalizációjú daganatot irrezekábilisnak tartották és palliatív céllal besugarazták. Az általunk módosított PM myocutan lebenyek mind az 5 esetben zavarmentes posztoperatív szak után a defektus területére beépültek. A kialakított garat-nyelőcső lumen tágassága megfelelő volt, a beteg nyelési panaszról nem tett említést. Az általunk kidolgozott és nagyméretű hátsó fal garatpótlásra először általunk alkalmazott lebeny lehetővé tette a primer tumor radikális eltávolítását ebben a lokalizációban. A tökéletes funkciómegtartás mellett az esztétikai eredmény is kiváló, mivel a garatrekonstrukciónak nincs nyoma a testfelszínen, a nyaki disszekció okozta szövetdeficitet a lebeny izomnyele jelentős részben pótolta, a donor terület pedig ruhával fedett testrészen helyezkedik el (**23. ábra**).

Az általunk módosított PM szigetlebenyt 150 esetben alkalmaztuk az os zygomaticum magasságáig a legkülönbözőbb lokalizációjú, nagyméretű defektusainak pótlására. A lebeny életképessége rendkívül jó alkalmazása nagyon biztonságos, hiszen összesen 1 alkalommal alakult ki teljes lebenynecrosis. A lebeny tömegessége 1,5 cm-nél nem mélyebb szövethiányok esetén azonban néhány lokalizációban kontúrtöbbletet és csekély funkcionális deficitet okoz, amely jellegzetes foglalkozás, társadalmi pozíció esetén – esetleg – zavaró lehet. A műtétek 4-6 órát vettek igénybe.

3.4. Alkar szabadlebenyek alkalmazása fej-nyaki szövethiány pótlására (31., 81.)

Hazánkban először és legnagyobb számban alkalmaztunk kínai lebenyt (90) szájüregi és garatdefektusok pótlására (**12.**, **13. táblázat**).

A 146 műtét után 118 esetben a beültetett lebeny komplikációmentesen beépült, 3 esetben részleges, 25 esetben teljes lebenynecrosis alakult ki, ez 87%-os eredményt jelent. A kezdeti időszakban több szövődményt észleltünk, de a műtéti technika begyakorlása után a komplikációk száma lényegesen csökkent. A komplikációk számában az előzetesen sugárkezelésben részesült és nem részesült betegek között érdemi eltérés nem volt. Valamennyi esetben vénás elvezetési zavar okozta az elhalást, és többnyire a 4-5. napon alakult ki.

Egyéb sebgyógyulási zavarok (varratelégztelenség, orocutan-pharyngocutan sipoly) a hagyományos műtétekhez képest nem voltak gyakoribbak. Tartós nyelészavar és aspiráció 4 betegnél (kettő tartósan kanült és nazogasztrikus szondát viselt, 2 beteg esetében PEG beültetés történt) volt tapasztalható. A perioperatív szakban nem halt meg betegünk (**14. táblázat**).

A donor helyen 7 esetben az átültetett részvastag bőr részleges elhalása történt, 1 alkalommal volt szükség ismételt műtetre a szabaddá vált ín fedése miatt, a többi esetben spontán záródott a hiány (**14. táblázat**).

1 alkalommal, 5 héttel a műtét után, a rossz szociális körülmények között élő betegnél, otthonában alakult ki egy mélytenyérszerű phlegmone *E. coli* fertőzés miatt. Jelentkezésekor erős suppuratio, kézfejoedema lépett fel, és jelentős mozgáskorlátozottságot észleltünk az ujjakban. A széles feltárás, szisztémás és helyi antibiotikumos kezelés eredményeképp a beteg kezét sikerült megmenteni, az ujjak funkciózavara részben megmaradt, de ez életvitelében kevésbé akadályozta.

A műtéteknél minden esetben két team dolgozik, az egyik a tumor eltávolítását, ezzel egy időben a másik az előre megtervezett lebeny preparálását végzi. Az átlagos műtéti idő 9,5 órára rövidült a kezdeti 10, illetve 12 óráról.

A betegek műtét utáni életminőségét vizsgálva 10 esetben tartós, komoly panaszokról számolt be a beteg (nyelési probléma, nem lehetett dekanülálni, nem tudott visszailleszkedni a normális életvitelbe), 11 esetben viszont gyakorlatilag tökéletes funkcionális és esztétikai állapotot sikerült elérni (**24. ábra**), ezek az emberek visszatértek eredeti munkakörükbe, van aki jelenleg is vezető beosztásban dolgozik. A többi esetben jó életminőségről beszélhetünk, a panaszok (elkent beszéd, rágási problémák, kéz zsibbadása) a pácienseket érdemben semmiben nem akadályozzák (31., 81.).

3.5. Fibula szabadlebeny alkalmazása mandibula és lágyrészhiány pótlására (81., 82.)

Hazánkban először alkalmaztuk a fibula szabadlebenyt mandibula és/vagy szájúregi lágyrészhiány pótlására.

A 27 lebenyátültetés után 5 esetben teljes lebenynecrosist észleltünk, ezek közül 4 vénás keringési zavar miatt történt, 1 esetben a műtéti területen kialakult szuppuráció volt az ok. A csonton végzett oszteotomiák száma nem befolyásolta a lebeny túlélését. 2 esetben a csont belépülése mellett a bőr halt el, ezekben az esetekben minden valószínűség szerint az intermuscularis septumban haladó erek műtét közbeni vongálódása okozta a szövődményt, az érvarrat keringése jó volt. A teljes necrosisok aránya (5/27) 18%, a teljes gyógyulás 82%.

A donor helyen komolyabb szövődményt nem észleltünk, a térd és a bokaízület stabilitása minden esetben megmaradt. 1 beteget reanimálni kellett, a lebeny ennek ellenére beépült. 1 betegnél végeztünk fogászati rehabilitációt a fibulába ültetett implantátumok segítségével. A procedúrát 2 év tumormentes időszak után kezdtük el. Jó occlusiót, rágást és beszédet sikerült elérni a betegnél, aki azóta is tumormentesen él (**25. ábra**). Betegeink közül 10 biztosan tumormentesen él, közülük 6 beteg több mint 7 éve. 13 beteg meghalt, az átlagos túlélési idő 27 hónap. Néhány betegünkről – távolmaradás miatt – nincs adatunk.

4. Fej-nyak rákok sugárterápiás kezelésének újabb lehetőségei (39., 40., 41.)

4.1. Prognosztikai faktorok elemzése és „salvage” műtét a nyelvgyökrák definitív sugárkezelése után (115.)

A betegek sugárkezelés előtti jellemzőit a **26. táblázat** összegzi. A BT-t is kapott betegek klinikai és patológiai jellemzői nem különböztek szignifikánsan az egyedül teleterápiával kezelt jellemzőitől, de az N2-3 aránya magasabb volt az egyedül teleterápiával kezelt csoportban (27% vs. 44%, $p=0,0921$). A túlélő betegek medián követési ideje 95 hónap (tartomány: 24–169 hónap) volt. Az 5-éves teljes és daganatspecifikus túlélés valószínűsége 39% (32/94) és 45% (43/94) volt, azonos sorrendben. A sugárkezelés utáni kezdeti értékelésnél 60 (64%) betegnél teljes daganatos regressziót észleltünk és a többinél ($n=34$) reziduális locoregionalis elváltozást (parciális regresszió) igazolt a fizikális és a CT- vagy MRI-vizsgálat. A daganatos regresszió mértékének szignifikáns hatása volt a túlélésre ($p<0,0001$). Teljes vagy részleges regresszió után az 5 éves daganat-specifikus túlélés 62% és 0% volt, azonos sorrendben (**47. ábra**). A követés során (medián követési idő 95 hónap) 37 beteg (39%) folyamatosan daganatmentes volt locoregionalisan (besugárzás után teljes regresszió és locoregionalis recidíva soha nem alakult ki). Ezek közül 24 (65%) beteg még él, és a többi meghalt távoli áttétben ($n=1$), belgyógyászati betegségben ($n=6$), vagy más daganatos betegségben ($n=6$). Besugárzás után 34 betegnek volt locoregionalis reziduális daganata és 23 betegnél a követés során alakult ki locoregionalis recidíva a teljes daganatos regressziót követően. Így az összes lokális és regionális kudarc aránya 61%. Ezek közül 20 lokális, 7 regionális és 30 lokális és regionális kudarc volt. Az utóbbi csoportban a 2 éves túlélés 12% és az elsőben az 5-éves túlélés 30% volt ($p=0,0006$). Az 57 beteg közül 18-at (32%) „salvage” műtéttel kezeltünk a következőkben részletezett okok miatt: reziduális lokális daganat ($n=3$), lokális recidíva ($n=12$), reziduális regionális daganat ($n=5$), regionális recidíva ($n=3$). A „salvage” műtét típusa széles excízió ($n=6$), a nyelvgyök eltávolítása a laterális garatfallal ($n=3$), nyelvgyök eltávolítása részleges ($n=5$) vagy teljes ($n=1$) nyelvkiirtással, és nyaki nyirokcsomó-disszekció volt. Nyolc betegnél lokális és regionális műtetre is szükség volt. A „salvage” műtét során 7 betegnél történt rekonstrukció: 3 esetben szabad (alkar) lebenyes és 4 esetben myocutan nyeles lebenyes. A „salvage” műtét aránya teljes vagy részleges daganatos regresszió után 18% (11/60) és 21% (7/34) volt. A **26. táblázatban** az operált betegek besugárzás előtti klinikai jellemzőit összehasonlítottuk a nem operáltakéval. A T4 és N2 státusz aránya magasabb volt a nem operált csoportban. Az N0/1 aránya a „salvage” műtéttel kezelt illetve nem kezelt csoportban 72% és 41% volt, azonos sorrendben ($p=0,0523$).

A primer tumor mérete és környezetre terjedése szignifikáns hatással volt a lokális daganatkontrollra ($p=0,0062$). Az 5-éves lokális kontroll a T-státusz szerint a következő volt: T1 100%, T2 75%, T3 48% és T4 33%.

Egyváltozós elemzéssel a kezdeti nyirokcsomóstátusz (N0-1 vs. N2-3: RR, 2,95; 95% CI, 1,69-5,15; $p=0,0001$), a szövettani grade (1-2 vs. 3: RR, 2,08; 95% CI, 1,18-3,65; $p=0,0114$) és a sugárkezelésre adott válasz (teljes vs. részleges daganat visszafejlődés: RR, 7,77; 95% CI, 4,07-14,83; $p<0,0001$)

szignifikáns hatással volt a daganat-specifikus túlélésre, de a primer tumor státuszának (T1-2-3 vs. T4: $p=0,1315$) és a klinikai megjelenésének (exofitikus/infiltratív vs. ulceratív: $p=0,3937$) nem volt szignifikáns hatása. A betegek neme (nő vs. férfi: $p=0,0526$) és kora (≤ 50 vs. > 50 év: $p=0,0979$) ún. határeset szignifikanciát mutatott. Multivariációs elemzéskor a besugárzást követő daganatos regresszió mértéke (RR, 6,82; 95% CI, 3,43–13,54), a nyirokcsomóstátusz (RR, 2,33; 95% CI, 1,31-4,09; $p=0,0050$) és a szövettani grade is (RR, 2,05; 95% CI, 1,16-3,63; $p=0,0144$) független szignifikáns prediktora maradt a daganat-specifikus túlélésnek. A besugárzás után visszamaradt daganat kb. hétszeresére emelte a daganatspecifikus elhalálozás kockázatát. A másik két független faktor kombinálása megerősítette prognosztikai értéküket. Az 5 éves daganatspecifikus túlélés N0-1 és grade 1-2 ($n=44$) vagy N2-3 és grade 3 ($n=8$) státusszal 69% és 0% (2 évnél 13%) volt, azonos sorrendben ($p=0,0003$).

A locoregionalisan kontrollált (sem reziduális tumor, sem lokoregionális recidíva) betegek 5-éves daganatspecifikus túlélése kitűnő, 88% volt (**48. ábra**). A többi beteg közül a „salvage” műtéttel nem kezelték prognózisa nagyon rossz volt, valamennyien meghaltak 5 éven belül (2 éves túlélés: 10%). „Salvage” műtét után az 5 éves daganatspecifikus túlélés 41% volt (8/18). A locoregionalisan nem kontrollált betegeknél a „salvage” műtét elmaradása kb. hétszeresére növelte a daganatspecifikus elhalálozás kockázatát (RR, 6,99; 95% CI, 3,07–15,93; $p < 0,0001$). Az elhalálozás oka a betegek döntő többségénél ($n=45$) a daganat lokoregionális progressziója volt, és csak öt (5%) betegnél volt a halál oka távoli áttét kialakulása. A **27. táblázatban** a „salvage” műtét elmaradásának okait ismertettük. A leggyakoribb ok ($n=39$) a gyors lokoregionális progresszió és a betegek gyenge általános állapota volt. A nem kontrollált betegek 53%-ánál ($n=30$) a daganatos betegség lokálisan és regionálisan is progrediált, és ezek közül csak négy betegnél (13%) kerülhetett sor „salvage” műtétre. A **28. táblázat** az operált betegeknél kialakult szövődeményeket ismerteti. Tíz betegnél alakult ki egy vagy több szövődemény. „Salvage” műtét után 8 (44%) betegnél alakult ki második lokális ($n=6$) vagy regionális ($n=2$) relapszus. A medián idő a relapszus kialakulásáig 8 hónap volt (tartomány: 6-13 hónap).

26. Táblázat

Nyelvgyöki rákos betegek jellemzői a besugárzás utáni lokoregionális státus és "salvage" műtét szerint

Jellemzők	Nincs lokoregionális ^a kudarc (n=37)	Lokoregionális kudarc (n=57)		P
		„Salvage” műtét volt (n=18)	„Salvage” műtét nem volt (n=39)	
<i>Átlagos kor években</i>	55.6 (38-73)	57.1 (44-72)	57.4 (36-77)	NS
<i>Nem</i>				
Férfi	27	17	34	NS
Nő	10	1	5	-
<i>Primer tumor</i>				
T1	4	0	0	-
T2	6	0	2	-
T3	12	8	9	NS
T4	15	10	28	0.0763
<i>Kezdeti N- státus</i>				
N0	16	6	5	NS
N1	15	7	11	NS
N2	6	4	19	0.0435
N3	0	1	4	NS
<i>AJCC stádium</i>				
I-II	6	0	0	-
III-IV	31	18	39	NS
<i>Szövettani grade^b</i>				
1	11	5	11	NS
2	19	9	15	NS
3	7	4	13	NS
<i>Klinikai megjelenés</i>				
Exofitikus	3	0	2	-
Infiltratív	19	4	15	NS
Ulceratív	15	14	22	NS

NS, nem szignifikáns; ^alokoregionális daganatos reziduum vagy recidíva; ^bEgy adenocysticus, az összes többi laphámrák

27. Táblázat
A „salvage” műtét elmaradásának okai

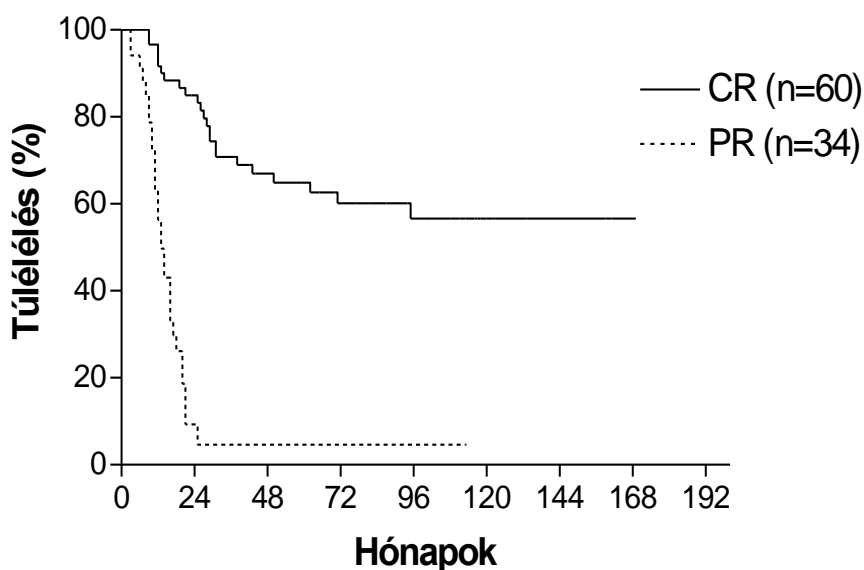
<i>Ok</i>	<i>No. (%)</i>
Irrezekábilis elváltozás	12 (30,8)
Általános állapot miatt nem operálható	15 (38,5)
Beteg nem fogadta el	8 (20,5)
Távoli áttét	4 (10,2)
Összesen	39 (100 %)

29. Táblázat
Műtét utáni szövődmények

<i>Szövődmények</i>	<i>No.</i>
Sebgyógyulás elhúzódó	5
Fistula kialakulása	2
Vérzés	0
Seromaképződés	3
Nyelési zavar	2
Sebfertőzés	1
Lebenyelhalás ^a	0
Pneumonia	1
Halál	0
Összesen	14

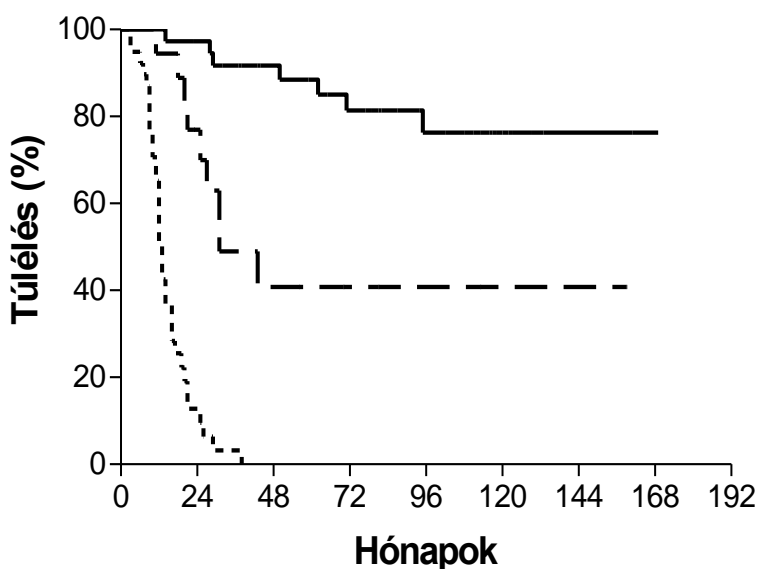
^aTeljes vagy részleges

47. ábra: Kaplan–Meier–féle daganat-specifikus túlélési görbék a nyelvgyökrákos betegek sugárkezelésre adott daganatos válasz szerint



Nyelvgyökrákos betegek esetében az 5 éves túlélés CR (teljes regresszió) vagy PR (parciális regresszió) után 63% és 5% volt, azonos sorrendben ($p < 0,0001$). A sugárkezelés után lokoregionálisan visszamaradt daganat több mint hétszeresére emelte az elhalálozás kockázatát (RR, 7,77; 95% CI, 4,07-14,83).

48. ábra: Kaplan–Meier–féle daganatspecifikus túlélési adatok a nyelvgyökrákos betegek esetében



—— Locoregionalisan daganatmentes betegek (n = 37), — — — Locoregionalis elváltozás miatt "salvage" műtéttel kezelt betegek (n = 18), - - - - Locoregionalis reziduum vagy recidíva kialakulása után műtét nem történt (n = 39). Az 5-éves daganat-specifikus túlélés 88%, 41% és 0% volt, azonos sorrendben (az összes p -érték $< 0,02$).

4.2. A sugárkezelés hatására létrejött érdenzítás-változás a sugárterápia eredményességének prediktora mesopharynxrák esetében (116.)

Objektív válasz és túlélés

A sugárkezelés befejezése után 8 héttel 14 betegnél (40%) komplett, 10 betegnél (28,6%) részleges remissziót, 4 betegnél (11,4%) változatlan állapotot és 7 betegnél (20%) progressziót észleltünk. A medián követési idő 59 (24-67) hónap volt. 5 évnél 4 (11,5%) beteg volt életben, hárman tünetmentesen, egy beteg pedig izolált lokális recidívával. A becsült medián teljes túlélés 13 hónap (95% CI: 8,1–17,9), a progressziómentes 6 (95% CI: 4–8) hónap volt.

Mikrovaszkuláris denzitás (MVD)

A szájgaratdaganatok a kezelés előtt erősen vaszkularizáltak bizonyultak. A sugárkezelés hatására egyes daganatok mikrovaszkuláris denzitása csökkent, míg mások megtartották eredeti vaszkularizáltságukat. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést a primer MVD és a fontosabb klinikopatológiai paraméterek között, mint a beteg életkora, neme, a betegség stádiuma, a primer tumor nagysága, nyirokcsomóáttétek, hisztológiai grade, mitotikus aktivitás. A távoli áttétek ritka előfordulása miatt a vaszkularitás szerepét a disszeminációban nem tudtuk vizsgálni. A medián mikrovaszkuláris denzitás a kezelés előtt $1,09 \times 10^4/\text{mm}^2$ (S.E.M.: $0,13 \times 10^4/\text{mm}^2$) volt, mely 20 Gy leadását követően $0,825 \times 10^4/\text{mm}^2$ (S.E.M.: $0,1 \times 10^4/\text{mm}^2$) értékre csökkent, ami megközelítette a statisztikailag szignifikáns szintet ($p=0,052$).

Klinikopatológiai faktorok, a válasz aránya és a túlélés összefüggései

Az objektív választ legerősebben a stádium ($p=0,02$), a UICC szerinti T ($p=0,02$) és N stádium ($p=0,05$) befolyásolták. A besugárzás előtti medián hemoglobintartalom a normális tartományba esett (13,8 g/l, 11,8-14,6) és ennek megfelelően nem befolyásolta a válaszarányt. A mitotikus aktivitás, a grade és a válasz között sem volt kimutatható összefüggés. Csoportunkban sem a stádium (III. vs. IV.), sem a T vagy N (N– vs. N+) nem volt statisztikailag szignifikáns hatással sem a progressziómentes, sem a teljes túlélésre. A kiindulási állapotban és a 20 Gy-nél mért mitotikus aktivitás nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a progressziómentes, sem a teljes túléléssel.

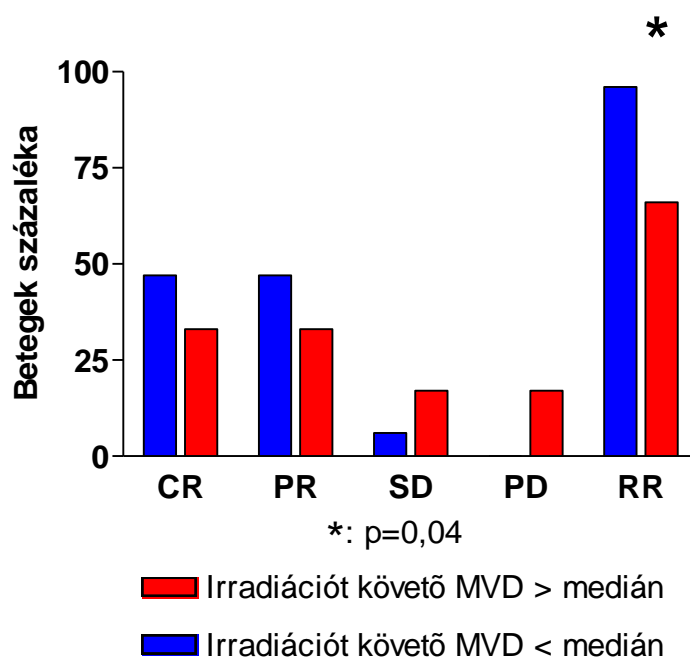
Kezelés előtt mért MVD, terápiás válasz és túlélés

A statisztikai analízishez a medián alatti és feletti MVD-érték szerint két csoportra osztottuk a betegeket. A számítások szerint nem volt szignifikáns különbség a terápiás válaszban az alacsony, illetve magas kezdeti MVD-értéket mutató daganatok esetében. Hasonlóan nem találtunk összefüggést a progressziómentes és a teljes túlélés tekintetében a kezelés előtti MVD-értékek alapján.

Posztirradiációs MVD, a terápiás válasz és a túlélés

A betegeket ez esetben is a medián MVD alapján osztottuk két csoportba. A terápiás válasz azoknál a betegnél, akiknél a 20 Gy leadását követően mért MVD alacsony volt, szignifikánsan jobbnak bizonyult ($p=0,04$), mint azoknál, akiknél magas MVD-értéket találtunk (49., 50. ábra).

49.ábra. Objektív válaszarány összehasonlítása a sugárkezelést követő (20 Gy után mért) MVD tükrében

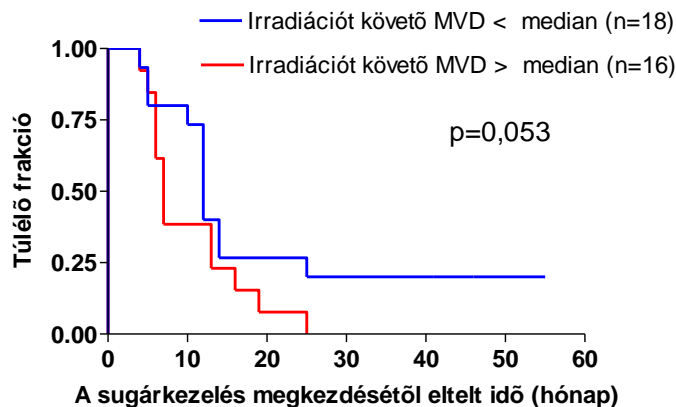


A betegeket az MVD medián értéke alapján osztottuk két csoportba. A válaszarány szignifikánsan különbözik a két csoportban. CR: komplett remisszió, PR: részleges remisszió, SD: állandó betegség, PD: progresszív betegség, RR: válaszarány (CR+PR), MVD: mikrovaskuláris denzitás

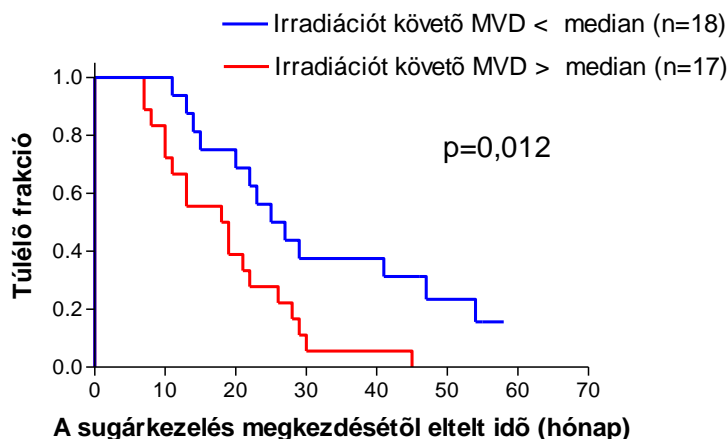
Az alacsony posztirradiációs MVD és kedvezőbb progressziómentes túlélés között statisztikai trendet találtunk (A: $p=0,053$), míg a teljes túlélés szignifikánsan jobbnak bizonyult (B: $p=0,012$).

50. ábra. A progressziómentes (A) és teljes túlélés (B) Kaplan–Meier-görbéi, a sugárkezelést követő (20 Gy-nél mért) MVD értéke alapján.

50. A ábra



50. B ábra



A betegeket két csoportba osztottuk aszerint, hogy a sugárkezelés utáni MVD a medián értéke alatt vagy felett helyezkedett el.
MVD: mikrovaskuláris denzitás

5. A fej-nyaki rákok immunterápiájának kidolgozása (54.)

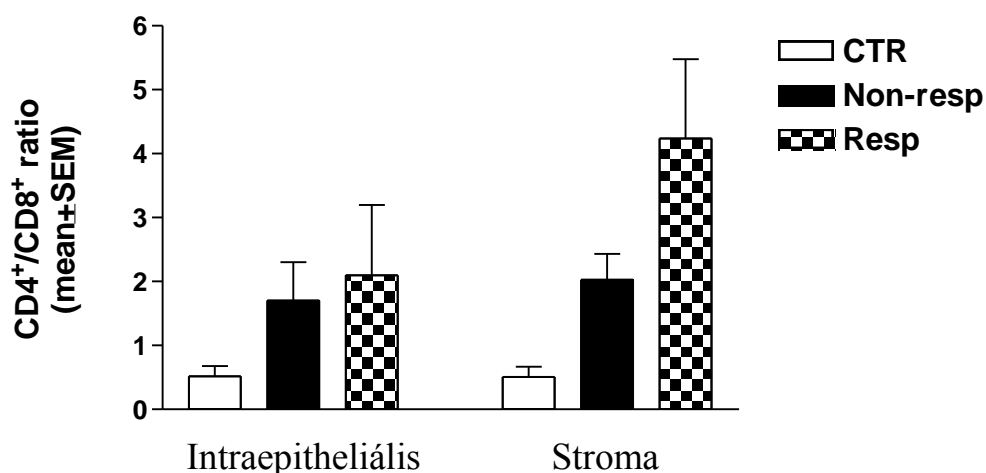
Sem szisztémás, sem lokális toxicitást vagy mellékhatást nem észleltünk a vizsgálat során és a kezelt betegcsoportban nem lépett fel komplikáció a daganat sebészi eltávolítása során, ill. az után, ill. a sebgyógyulási periódusban. A Multikine kezelt betegcsoportban a sebészi rezekció a kezelés befejezése után 14-54 napon belül történt meg, az átlagos várakozási idő 22 nap volt. Két kezelt beteg esetében a sebészi eltávolítás során a blokkokban daganatszövetet nem lehetett azonosítani, ennek alapján komplett patológiai válasznak tekintettük. Két másik Multikine kezelt beteg esetében a képalkotó technikával a daganatszövet több mint 50%-os volumencsökkenését észleltünk, amely részleges válasznak felelt meg. Négy Multikine kezelt beteg esetében a képalkotó által mért tumorszövetterfogat-csökkenés 30%-nál nagyobb, de 50%-nál kisebbnek bizonyult, és ez minor válasznak volt tekinthető. Progresszív

betegség 40%-nál nagyobb tumorvolumen-növekedés 1 beteg esetében fordult elő, míg stabil betegség volt észlelhető a betegek fennmaradó részében (10/19). Mindezek alapján, az objektív válaszadási arány a neoadjuváns Multikine kezelés hatására 21% volt, a teljes válaszadási arány pedig 42%-nak bizonyult.

Részletes patológiai vizsgálat a tumort infiltráló sejtek összetételének változását külön-külön analizálta, az ún. válaszoló, reszponder és a nem-reszponder csoportban. Érdekes módon számos esetben nem tért el a két csoport patológiai ill. infiltráló sejt jellemzője. Figyelemre méltó adat volt, hogy a kedvező klinikai választ mutató betegcsoport daganatai esetében tumorszövetben és a tumorszövet körül a CD4⁺ T-sejtek koncentrációja megnőtt míg a CD8⁺ T-sejtek aránya lecsökkent. Ennek révén a CD4, CD8 arányok a kiindulási igen kedvezőtlen 1 alatti értékről a fiziológiához közelítő 2-4 arányra módosult.

51. ábra

Nagy dózisú Multikine kezelés hatása szájüregi laphámrákok T sejt-szubpopulációinak sűrűségére, illetve a CD4/CD8 sejtek arányára.



A kezeletlen daganatos populációban észlelt igen alacsony arány a Multikine kezelt daganatokban szignifikánsan megemelkedett ($p < 0.05$) intraepithelialisan és a stromában. A kezelésre reagáló illetve nem reagáló betegcsoport ebben a tekintetben nem különbözött egymástól.

Szintén érdekes volt azt megfigyelni, hogy a kedvezőbb klinikai választ mutató tumorok esetében az intratumorális és a peritumoralis leukocyták mennyisége is jelentősen megszaporodott. Az objektív antitumorális válasz szempontjából még figyelmet érdemel, hogy a Multikine kezelt tumorok esetében észlelni lehetett a kötőszövet felszaporodását a tumorszövetben.

6. Fej-nyaki laphámrák progressziója

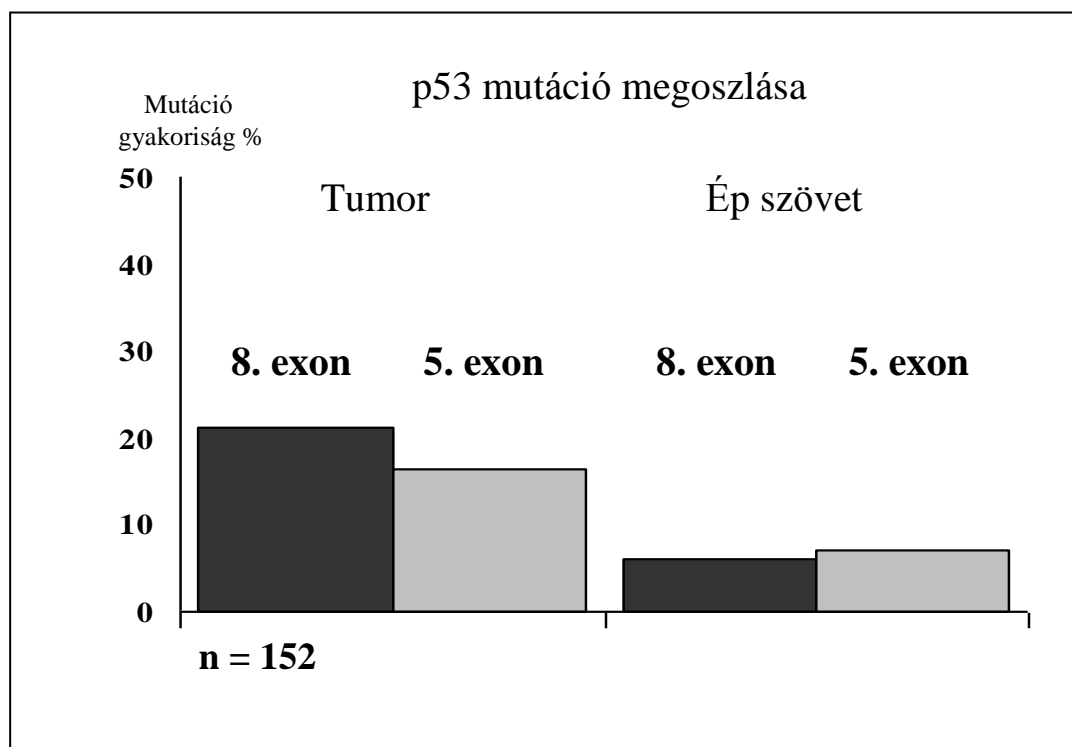
6.1. Genetikai markervizsgálatok fej-nyak daganatokban (97.)

p53 státus

A vizsgálatsorozat alapvető célkitűzése az volt, hogy a p53 mutáció típusát primer szájúregi daganatokban és a tumortól távol eső nyálkahártyában meghatározzuk. A p53 mutáció jelenlétét PCR-SSCP analízis segítségével is meghatároztuk. Összefüggést kerestünk a p53 mutációk előfordulása és a daganatok klinikai stádiuma között. A p53 mutációk előfordulási gyakoriságát az **52. ábra** szemlélteti. P53 mutációt a vizsgált fej-nyak daganatok 37,5%-ában mutattunk ki. A mutációkat az 5., 7., 8. exonban vizsgáltuk. A 8. exonban a p53 mutáció gyakorisága 21,2%, míg az 5. exon esetén a daganatok 16,5%-ában azonosítottuk a p53 mutáció jelenlétét. Ugyanezen daganatos betegekben a tumortól távol eső nyálkahártyában 11,2%-ban (20/152) igazoltuk a p53 mutáció jelenlétét (**52. ábra**). Az „ép” szövetben a p53 mutáció 6%-ban a 8. exonban, míg 7%-ban az 5. exonban fordult elő (**52. ábra**). A p53 mutációkat PCR-SSCP analízis segítségével azonosítottuk. Mutáció alkalmával eltérő elektroforetikus mobilitású csík jelenik meg, amelyet az ábrán nyíllal jelöltünk (**53. ábra**). P53 mutáció előfordul mind a tumorban (T), mind az „ép” nyálkahártyában (É). Figyelemre méltó, hogy az „ép” nyálkahártyában lévő p53 mutációk közül egy azonos típusú a primer tumorral (5. exon). A többi esetben a p53 mutáció (**53. ábra**) az „ép” nyálkahártyában eltér a primer daganatétól (8. exon ÉM).

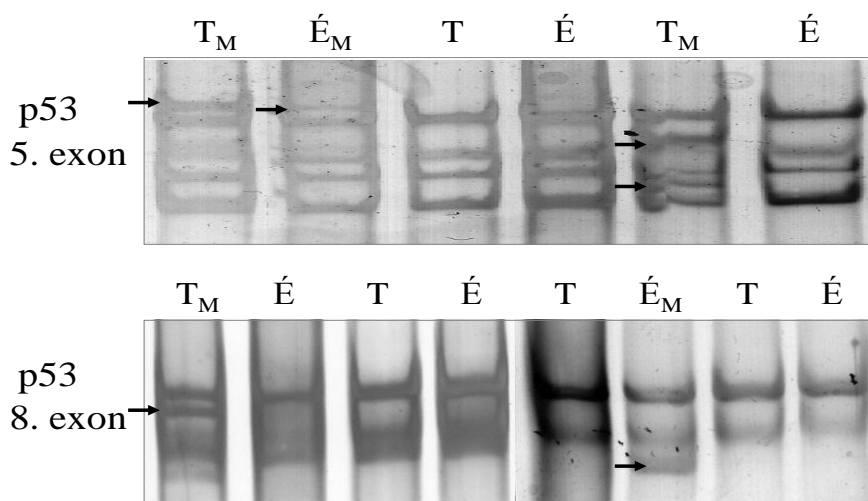
52. ábra

P53 mutáció fej-nyak daganatokban és tumor melletti ép nyálkahártyában



A PCR-SSCP analízis eredményei szerint a 8. exonban 21,2%, az 5. exonban 16,3%-ban azonosítható p53 mutáció. Az „ép” nyálkahártyaminták 11%-ában a p53 mutáns formában van jelen.

53. ábra P53 mutációk kimutatása PCR-SSCP analízissel



2. ábra

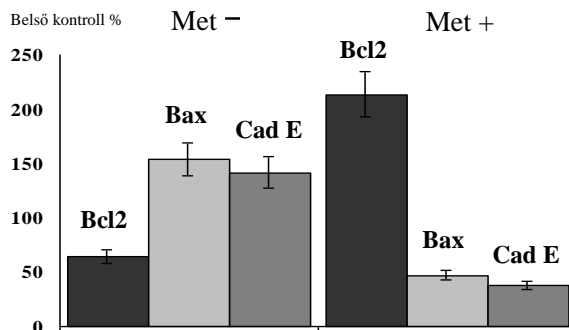
A nyíl mutációt jelentő rendellenes mobilitású csíkra mutat. „Ép” nyálkahártyában (É) is kimutatható p53 mutáció. Figyelemre méltó, hogy az „ép” nyálkahártyában lévő p53 mutációk közül egy azonos típusú a primer tumorral (5. exon ÉM). A többi esetben a p53 mutáció az „ép” nyálkahártyában eltér a primer daganatétól (8. exon ÉM).

Bcl2, Bax, cadherin-E expresszió fej-nyaki rákokban

Vizsgálatainkban 152 fej-nyaki rákos betegben Western analízis segítségével a Bax, a Bcl2 és a cadherin-E expresszió mértékét határoztuk meg. Belső kontrollként HEP 2 gégecarcinoma-sejteket alkalmaztunk. Valamennyi blot értékeit 20,0 µg HEP 2 protein O.P. értékére normalizáltuk. A vizsgálat célkitűzése az volt, hogy összefüggést keressünk a fenti gének expressziója és a rák metasztatizáló hajlama között. Megállapítottuk, hogy metasztatizáló fej-nyaki rákokban a Bcl2-szint szignifikánsan ($p < 0,05$), négyszer magasabb, mint a nem metasztatizáló daganatokban. A Bax és cadherin-E szint ezzel szemben a metasztatizáló tumorokban 3-szor alacsonyabb, mint az áttétet nem adó daganatokban (**54. ábra**). A 4. ábra a Bcl2, Bax és cadherin-E fehérjék Western analízisét mutatja be. Metasztatizáló fej-nyak rákokban az apoptózist gátló Bcl2-expresszió mértéke magas, míg az apoptózist gátló Bax-szint alacsony (**55. ábra**). A nem metasztatizáló daganatok cadherin-E szintje átlagosan magasabb, mint a metasztatizáló tumoroké (**55. ábra**).

54. ábra

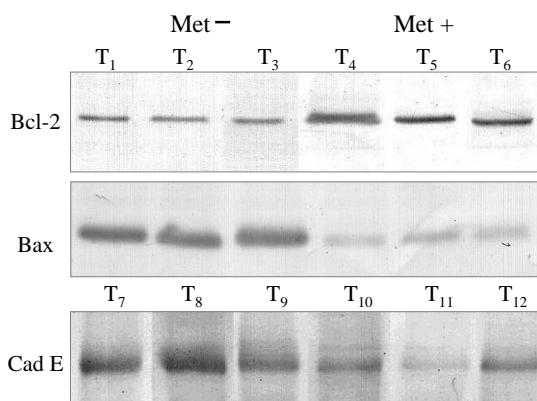
Bcl2, Bax, cadherin-E gén expresszió metasztatizáló (Met+) és nem metasztatizáló (Met-) fej-nyaki laphámrákokban



Met + daganatokban a Bcl2 szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$) Bax és cadherin-E szint (Cad E) szignifikánsan alacsonyabb, mint met - tumorokban.

55. ábra

Bcl2, Bax, cadherin-E expresszió Western blot analízise fej-nyaki laphámrákokban



Bcl2- és Bax expresszió inverz korrelációt mutat ugyanazon daganatokban. A cadherin-E expresszió a Bax és Bcl2 expressziótól függetlenül regulálódik.

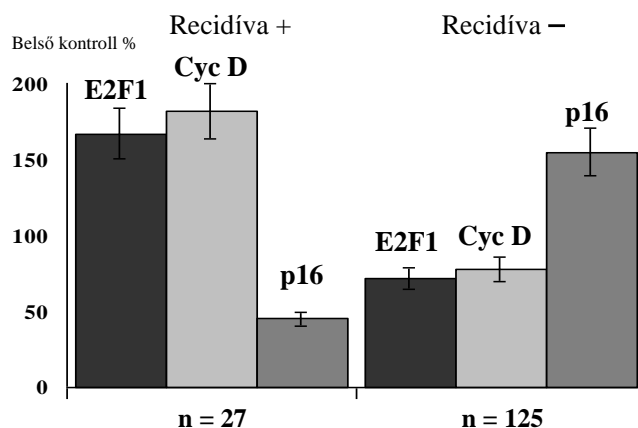
Ciklin-D, p16, E2F4 státus

A daganatok legáltalánosabb sajátossága a kontrolálatlan sejtproliferáció. Vizsgálatainkban ezért meghatároztuk a sejtproliferációt gátló p16 és a sejtproliferációt stimuláló ciklin D expresszió mértékét 152 fej-nyaki laphámrákban. Az E2F1 expresszió mértékét összehasonlítottuk a ciklin D és p16 fehérjék mennyiségével. Összefüggést kerestünk a fenti gének expressziója, valamint a daganatok metasztatizálóképessége és recidívahajlama között. Megállapítottuk, hogy mind az E2F1, mind a ciklin D szint fej-nyaki rákok recidíváiban szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$) mint

primer daganatokban. Ezzel szemben primer daganatokban a p16 expresszió mértéke magasabb, mint rekurrens tumorokban (**56. ábra**).

56. ábra

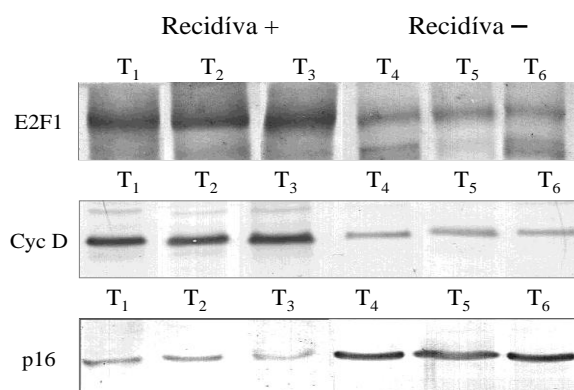
E2F1, ciklin D (Cyc D), p16 expresszió fej-nyaki daganatokban



E2F1, ciklin D (Cyc D), p16 expresszió recidívát adó (Recidíva +) és recidívát nem adó (Recidíva -) fej-nyaki rákokban. Recidívát adó daganatokban az E2F1 és ciklin D szintje szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb, mint a recidívát nem adó fej-nyaki laphámrákban.

Az **57. ábra** az E2F1, ciklin-D és p16 gének expressziós mintázatát mutatja be Western analízis segítségével. Ugyanazon daganatokban az alacsony p16 expresszió magas ciklin-D és E2F1 expresszióval társul.

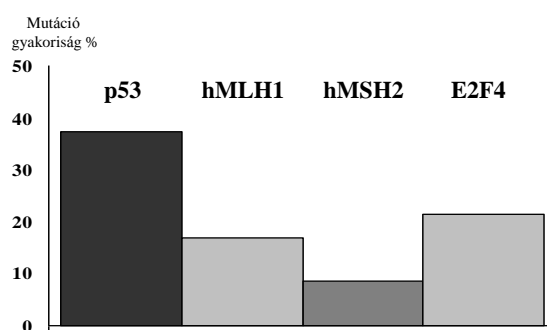
57. ábra E2F1, Cyclin D, p16 expresszió Western analízise fej-nyaki laphámrákban



DNS mismatch repair gén inaktiválás fej-nyaki laphámrákban

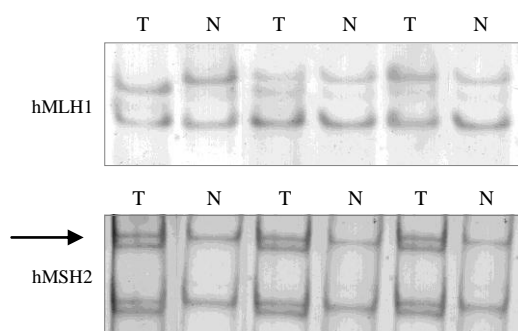
A daganatok genetikai stabilitását a p53 gén mellett az ún. DNS mismatch repair gének (MMR gének) is elősegítik. Vizsgálataink célkitűzése annak meghatározása, hogy az MMR gének milyen mértékben és milyen mechanizmus útján inaktiválódnak fej-nyak daganatokban. Ennek értelmében a hMLH1 és hMSH2 gén mutációk gyakoriságát határoztuk meg 128 fej-nyaki rákban. Ezen túlmenően elemeztük e gének promoter régiójának metilezettségi státusát. Megállapítottuk, hogy az esetek 17%-ában hMLH1 mutáció, 8,6%-ában hMSH2, 21,4%-ban E2F4 mutáció fordul elő (**58. ábra**).

58. ábra Fej-nyaki laphámrákban vizsgált gének mutációs gyakorisága PCR-SSCP analízis alapján



A hMLH1 és hMSH2 gén mutációkat PCR-SSCP analízis segítségével azonosítottuk, amelynek néhány reprezentatív esetét az **59. ábra** szemlélteti.

59. ábra HMLH 1 és hMSH gének PCR-SSCP analízise

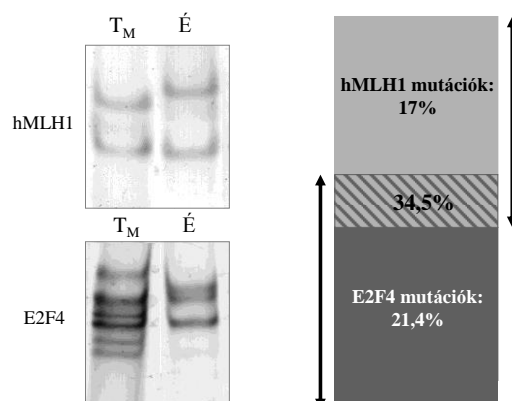


A nyíl a mutációt képviselő bandreTM mutat.

A DNS mismatch repair gének mutációs célpontjai lehetnek a di- vagy trinukleotid mikroszatellita szekvenciákat tartalmazó gének. Ezek közé tartozik az E2F4 gén is, amely AGC trinukleotid mikroszatellita szekvenciát tartalmaz. Ezért meghatároztuk a MMR gén mutációk és az E2F4 mutációk együttes

előfordulását. Az összes esetet figyelembe véve 21,4%-ban a hMLH1 mutánsokat tekintve 37,5%-ban találtunk E2F4 mutációt (**60. ábra**).

60. ábra HMLH1 és E2F4 mutációk azonosítása PCR-SSCP analízissel.

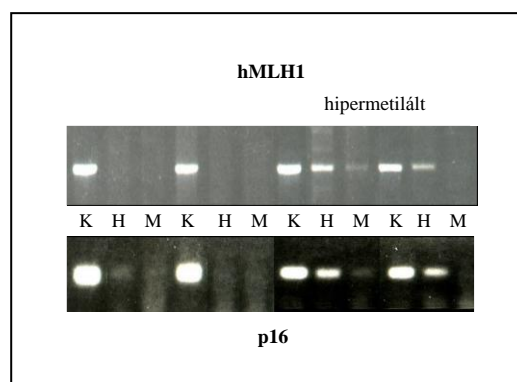


A hMLH1 mutációt mutató esetek 34,5%-ában E2F4 mutáció is előfordul.

A gének inaktiválódását a mutáció, deléción kívül a promotor régió hipermetilezettsége is elősegítheti. Ezért RFPL analízis segítségével meghatároztuk a hMLH1 gének metilezettségi státusát. Megállapítottuk, hogy az esetek 14%-ában a hMLH1 gén promotor régiója hipermetilált. A p16 gén promotor régiója a fej-nyak daganatok 37%-ában hipermetilált. A hipermetiláltságot a Hpa II (H) metiláció szenzitív enzimmel történő emésztés után is jelenlévő emésztetlen DNS jelzi. A hipermetilált mintákban mind a Hpa II (H), mind az Msp I (M) emésztés megakadályozza a PCR termék kialakulását (**61. ábra**). A hMLH1 és p16 génekben lévő 5' CpG szigetek metilációja a transzkripció gátlásához vezet és a fehérjeszint csökkenését eredményezi (**62. ábra**).

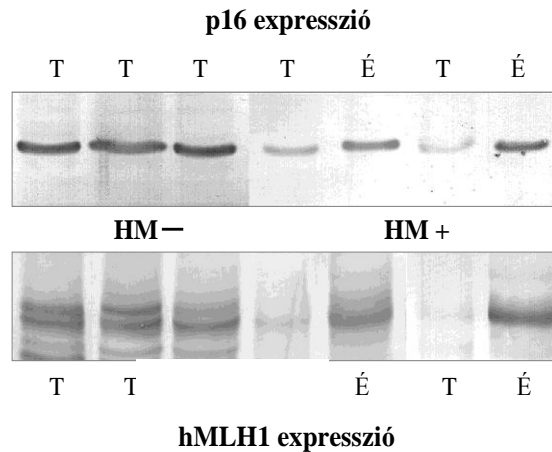
61. ábra

Hipermetiláltság vizsgálata hMLH1 és p16 gén promotor régióiban



Hpa II (H) enzim emésztés hatására a hipermetilált DNS-szakaszok eltűnnek. M (MSDT) enzim emésztés megakadályozza mind hipo-, mind a hipermetilált DNS-szakaszok PCR reakcióját.

62. ábra P16 és hMLH1 gének expressziója



A hipermetilált (HM+) tumormintákban a p16 és a hMLH1 nem expresszálódik. Western analízissel csak a hipometilált gének (HM-) fehérjeterméke azonosítható.

6.2. Szexhormon-expresszió és prognosztikus jelentősége fej-nyaki laphámrákban (99.)

Valamennyi (67) beteg esetében a szövettani diagnózis laphámrák volt, általában II gradusú, és a tumorok többsége N0M0 stádiumú volt. Az esetek felében a lokalizáció laryngealis daganat volt, egyharmadában szájüreg, míg a maradék a hypopharynxra lokalizálódott. Miután relative limitált betegcsoporttal dolgoztunk, szájüregi, ill. gégedaganat kategóriákat használtunk az egyszerűség kedvéért. Az immunhisztokémiai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a betegcsoportban a daganatok egy jelentős százalékában a tumorsejtek ösztrogénreceptor- α , ösztrogén-receptor- β , ill. progeszteron-receptor fehérjét tartalmaznak. Valamennyi immunhisztokémiailag pozitív esetben a PCR reakciót is elvégeztük és azok igazolták az ösztrogén- és progeszteronreceptor expressziót. A betegek több mint felében (34/67), (33/67) ösztrogénreceptor valamelyik formája, ill. progeszteronreceptor expresszálódott. A szájüregi rákok esetében az ösztrogénreceptor expresszió gyakorisága nem szignifikáns mértékben magasabbnak bizonyult (58,3%) a glotticus tumorokhoz képest (46,5%). Ilyen különbség progeszteronreceptor expresszió esetében nem mutatkozott.

Vizsgálataink azt is kimutatták, hogy ösztrogénreceptor mellett ugyanabban a tumorban progeszteronreceptor expresszió is észlelhető, ami a funkcionális ösztrogénreceptor expresszióra utal. Ennek megfelelően az ún. funkcionális ösztrogénreceptor expresszió fej-nyaki laphámrákokban anatómiai lokalizációtól függetlenül 40,3%-nak bizonyult.

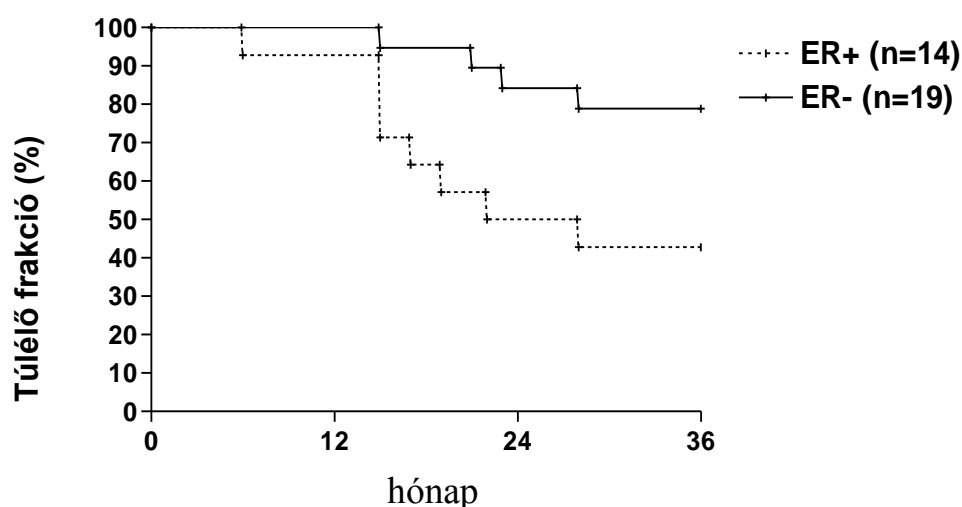
A teljes beteganyagban az ösztrogén-receptor, ill. progeszteron-receptor expresszió nem befolyásolta a fej-nyaki laphámrákos betegek 55–70%-os 3 éves túlélését. Hasonlóképpen az ún. funkcionális ösztrogénreceptor expresszió, tehát az ösztrogénreceptor-pozitivitás progeszteronreceptor-

pozitivitással, szintén nem befolyásolta a teljes betegcsoport túlélését. Miután azonban a szájüregi rákok a betegeink egy kis töredékét képezték, amelyben a receptor-pozitív és -negatív betegcsoport igen egyenetlenül fordult elő, alcsoport-analízist végeztünk a glotticus daganatok esetében. A Kaplan-Meier-analízis azt mutatta, hogy gégerákok esetében az ösztrogén-receptor expresszió – akár α akár β – formája, kedvezőtlen túléléssel kapcsolódott az ösztrogénreceptor-negatív esetekhez képest. Statisztikailag azonban nem bizonyult szignifikánsnak. A Mantel–Cox regressziós analízis esetében a túlélési adatok már közelítették a szignifikancia határát ($p < 0,0636$), ami arra utalt, hogy az ösztrogénreceptor expresszió esetleg kedvezőtlen prognosztikus tényező lehet ebben a betegcsoportban (63., 64. ábra).

Másrészről a daganatok progeszteronreceptor státusza egyáltalán nem befolyásolta a betegek 3 éves túlélését akármelyik statisztikai analízissel is vizsgáltuk (Kaplan-Meier, akár Mantel-Cox módszer). A továbbiakban azt is megvizsgáltuk, hogy az ösztrogénpozitív és -negatív glotticus daganatok patológiai jellemzői és egyéb stádium és grade szerinti megoszlása milyen. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy a T3-as grade 3-as daganatok túlsúlyban vannak az ösztrogénreceptor-pozitív csoportban, ugyanakkor a nyirokcsomó státusz pozitív/negatív csoport nem tért el egymástól.

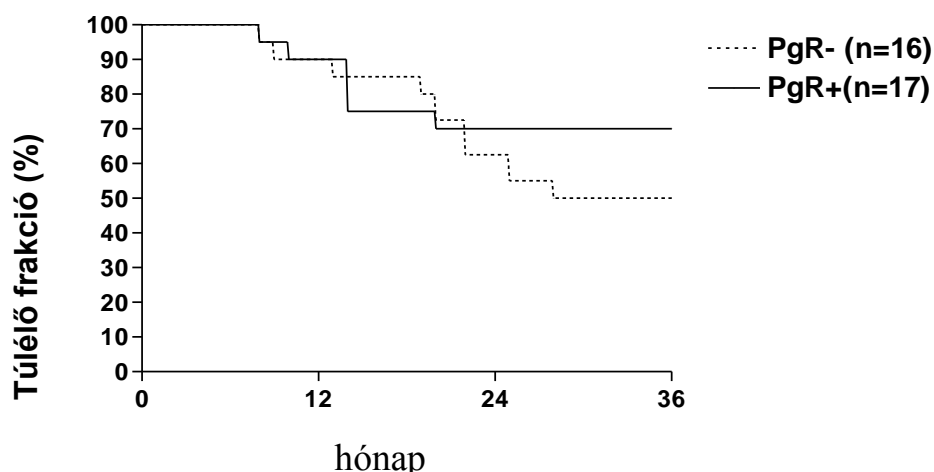
63. ábra

Glotticus daganatos betegek 3 éves túlélése az ösztrogénreceptor státusnak megfelelően



Mantel–Cox-analízis. A két betegcsoport közötti eltérés közelíti a szignifikancia határát ($P = 0,0689$)

64. ábra Glotticus daganatos betegek 3 éves túlélése a progeszteron-receptor státuszának megfelelően



Mantel-Cox-analízis. A két betegcsoport között nincsen szignifikáns eltérés ($p=0,636$).

6.3. A glotticus rákok progressziós génmintázata (98.)

A glotticus daganatok progressziós génexpressziós mintázatának meghatározására 10-10 laryngealis és hypopharyngealis daganat expressziós profilját vizsgáltuk, ahol a betegek túlélése ismert volt. Ennek alapján 2 csoportot képeztünk, egy rövidebb mint 2 éveset (igen agresszív folyamat) és egy hosszabb túlélésűt. A vizsgált 96 metasztázis génből 7-nek az expressziója tért el mindkét lokalizációban a különösen agresszív esetekben: ezek között volt a DCC metasztázis szuppresszor gén (29. táblázat). A fokozottan expresszált gének között meglepetésre az E-cadherin szuppresszor tűnt fel, valamint az MT1-MMP és a CD31 gének. Ez utóbbi a daganatban lévő angiogenezist, elsősorban a limfangiogenezist jelezheti. Vizsgálataink szerint ugyanakkor a két anatómiai lokalizációban a progresszióban jelentősen eltérő expressziós mintázat vesz részt: ebből a szempontból a laryngealis rákok sokkal sokoldalúbbak mint a hypopharyngealisak: az előbbit 21, míg az utóbbit csak 4 génből álló készlet jellemzi.

A hypopharynxrákokat a caspase8 apoptózis effektor és a PAI1 proteáz inhibitor elvesztése jellemzi. A fatális laryngealis rákok esetében további 17 fokozottan expresszáldó metasztázis asszociált gént találtunk: közöttük a c-myc onkogén, MMP1 kollagenáz, katepszin B szerepét már felismerték korábban. Vizsgálataink ugyanakkor számos metasztázis gén szerepére mutattak rá, amelyekről eddig még nem volt adatunk laryngealis rákokban: API5 apoptózis inhibitor, caveolin1, TSP1, MMP11. A fatális laryngealis rákokban csökkent expressziót mutató (tehát ún. metasztázis szuppresszor funkciójú) gének között a korábban már megfigyelt NME1 mellett a RAF1, az $\alpha 5$ integrin és a TSP2 volt található (29. táblázat).

29. Táblázat

Metasztázis-asszociált gének expressziója glotticus rákokban és ennek összefüggése a túléléssel (2 év)

Gének	Gén Bank		Túlélő (n=10)	Fatális (n=10)
Közös				
E-cadherin	NM-004360	<i>Cadherin 1, epithelial</i>		
CD31	NM-000442	<i>Platelet/endothelial adhesion molecule</i>		
MT1-MMP	NM-004995	<i>Matrix metalloproteinase 14 (membrane-ins)</i>		
Cystatin C	NM-000099	<i>Cystatin C</i>		
MUC-18	NM-000247	<i>MHC-I polypeptide related sequence-A</i>		
c-Fos	NM-05252	<i>V-fos FBJ m. osteosarcoma viral oncogene h.</i>		
DCC	NM-005215	<i>Deleted in colorectal cancer</i>		
Larynxspecifikus			(n=5)	(n=5)
S100A4	NM-002961	S100 calcium binding protein A4		
Osteopontin	NM-000582	<i>Secreted phosphoprotein-1 (osteopontin)</i>		
Integrin $\alpha 6$	NM-000210	<i>Integrin, alpha 6</i>		
Collagenase1	NM-002421	<i>Matrix metalloproteinase 1 (interstitial)</i>		
TMPRSS4	NM-019894	<i>Transmembrane protease, serine 4</i>		
NGF	NM-002506	Nerve growth factor beta polypeptide		
PDGF α	NM-002607	<i>Platelet-derived growth factor alpha</i>		
c-Fes	NM-002005	<i>Feline sarcoma oncogene</i>		
c-Myc	NM-002467	<i>V-myc myelocytomatosis viral oncogene hom.</i>		
AAC-11	NM-006595	Apoptosis inhibitor 5		
Caveolin-1	NM-001753	Caveolin-1, 22 kD		
OC	NM-002539	Ornithine decarboxylase 1		
KISS1	NM-002256	KiSS-1 metastasis suppressor		
COL4A2	NM-001846	Collagen type IV, alpha2		
TSP1	NM-003246	Thrombospondin-1		
CathepsinB	NM-001908	Cathepsin B		
ST3	NM-005940	<i>Matrix metalloproteinase 11 (stromelysin3)</i>		
RAF1	NM-002880	<i>V-raf-1 m. leukemia viral oncogene homolog1</i>		
NME1	NM-000269	<i>Non-metastatic cells-1 protein (NM23A)</i>		
Integrin $\alpha 5$	NM-002205	<i>Integrin, alpha 5 (fibronectin receptor alpha)</i>		
TSP2	NM-003247	Thrombospondin-2		
Hypopharynx-specifikus			(n=5)	(n=5)
PAI-1	NM-000602	<i>Plasminogen activator inhibitor type 1</i>		
NME4	NM-005009	<i>Non-metastatic cell-4, protein</i>		
c-Fes	NM-002005	<i>Feline sarcoma oncogene</i>		
FLICE	NM-001228	Caspase 8, cystein protease		

Jelek: nincs= fehér, van=fekete, down-regulált=zöld, over-expresszált=piros, eltérés >2-szeres.

IV. Megbeszélés

1. A fej-nyaki rákok epidemiológiája hazánkban (7., 8., 9., 10., 11.)

A szájüregi rákok megelőzése, szűrése

A korábban ismertetett halálozási és gyakorisági adatok alapján, a szájüregi rákok pusztító ereje ismert. A nemzetközi és hazai statisztika egyértelműen rámutat arra az előnytelen – sajnálatos módon egyedülálló – epidemiológiai helyzetre, amely a magyar népességet jellemzi, s a kockázati tényezők ismeretében, érdemi intézkedések nélkül, javulása a jövőben sem várható (102., 118.). Népegészségügyi méretű beavatkozás hiányában, egy évtizedek óta görgetett problémakör tovább nehezedik majd a társadalomra.

Kétségtelen, hogy Magyarországon már többen felhívták a figyelmet a fenti veszélyhelyzetre, s számos szűrővizsgálatról be is számoltak, amelyek során jelentős számú praecancerosist és szájüregi daganatot fel is ismertek (101., 102., 7., 119., 120., 121.). 1962 és 2000 között kilenc szűrővizsgálati programot indítottak, egységes szűrési stratégiát azonban nem alkalmaztak. A célcsoport pl. teljes populációs mintától kezdve, ipari üzem munkásain, önként jelentkezőkön át, egy különösen veszélyeztetett népességcsoportig (hajléktalanok) terjedt. A szűrésben részt vettek közül, öt év alatt, 17 325 egyén sztomatoonkológiai vizsgálata során 0,12%-ban találtak carcinomát és 2,63%-ban szájüregi praecancerosist (119.).

A tanulmányokból az is kiderült, hogy törvényerejű rendelet [48/1997. (XII.17.) NM] kötelező érvénye ellenére, a fentebb hivatkozott szűrővizsgálatok tapasztalatait is figyelembe véve, a leghatékosabb becslés szerint, a lakosságnak csak mintegy 50%-a jár rendszeresen fogorvoshoz. Ezek egy része csak fogfájás esetén, a leukoplakiás betegek kb. 74%-a pedig csak akkor, ha már panaszok jelentkeznek (102., 119.).

A fentiek alapján megállapítható, hogy a fogorvosok többsége nem fordít kellő gondot a szájüregi daganatok tünet- és panaszmentes stádiumban történő felismerésére, különös tekintettel az OEP-pel nem szerződött fogorvosokra, így az OEP-nek küldött jelentési rendszer információs értéke több mint kétséges (102., 122., 123.).

Fentiekre tekintettel, nincs hitelt érdemlő adat arról, hogy a népesség hány százaléka vett részt szűrővizsgálatokon, s arról sem, hogy a szájüregi daganatok milyen hányadát ismerték fel fogorvosi rendelőkből. Az alapellátás betegirányítása nem megfelelő (122., 123.), a legrászorultabb (legnagyobb kockázatú) népességi csoport pedig nem találkozik a fogorvossal (120., 101.).

A vizsgálati módszerek tekintetében sincs azonban egységes álláspont. Az átlagos kockázatú, tünet- és panaszmentes egyéneknél a megtekintés, tapintás, a tükrös fogorvosi vizsgálat, illetve a fül-orr-gégészeti homloktükrös-spatulás hagyományos vizsgálómódszer bevett megoldás. A hazai gyakorlat is többnyire ennek felel meg, s indiai tanulmányok igazolták, hogy a „sima vizuális” szűréssel magas kockázatú egyének körében (alkoholisták és dohányosok) csökkenteni lehetett a halálozási gyakoriságot (124., 125., 126.). Átlagos kockázatú csoportban azonban ilyen eredményt nem sikerült igazolni. A szájüregi rákok és rákelőző állapotok ugyanis gyakran nagyon megtévesztőek

és ritkán mutatják az előrehaladott rákokra jellemző jegyeket, mint pl. a fekélyesedést, fájdalmat vagy a nyaki nyirokcsomók duzzadását. Továbbá, a rákelőző állapotok megjelenési formái igen sokszínűek és egy sor jóindulatú, vagy reaktív állapotot utánozhatnak, amelyek a pusztán szemmel való felismerést nem, vagy csak korlátozott mértékben teszik lehetővé. Ezért van szükség szűrőeszközökre vagy új hatékonyabb módszerekre. A toluidin kék, a kefése citológia, az autofluoreszcencia vagy különböző speciális fényforrások alkalmazása javíthatná a korai felismerés találati arányát, ezek hatásosságára tömegmértékű bizonyító adatok azonban még nincsenek.

Mivel a korán felismert szájüregi rákok esetében akár 80% feletti (egyébként 50%-os) 5 éves túlélést is elérhet a korszerű gyógykezelést követően (127.), jó életminőséggel, jogos az igény olyan szűrőmódszer iránt, amely nemcsak a kóros állapotot képes megállapítani, hanem azt is, hogy melyik rákelőző állapot alakul át rákká?

A szájüregi szűrés hazai helyzete és jövője

Ismeretes, hogy az egészségügyi technológiai elemzést és a bizonyítékon alapuló orvoslás követelményeit a népegészségügyi szűrőprogramokban is alkalmazni kell (106.).

A gyakorlatban kétféle szűrőmódszert különböztetünk meg, a szervezett és alkalomszerű szűrővizsgálati formákat. A szervezett forma népegészségügyi tevékenység, s átlagos kockázatú, életkor szerint behatárolt, nagy népcsoportok szűrővizsgálatát jelenti, hívásos-visszahívásos alapon, sajátos menedzsment-szerkezetben, megfelelő informatikai rendszer kiépítésével. Ezen szűrési formába csak azok a daganatfajták vonhatók be, amelyek esetében már rendelkezünk olyan epidemiológiai bizonyítékkal, amely szerint a céllakosságban a célbetegség által okozott halálozás mértéke jelentősen csökken. Eddig ennek a kritériumnak három daganatfajta (méhnyak-, emlő-, vastag- és végbélrák) felelt meg (128., 106.), amelyet a hazai „Egészséges Nemzetért” Népegészségügyi Program is elfogadott, 2002-ben országgyűlési határozattal támogatva. Ebbe a szűrési formába tehát a többi rákfajta „nem fér bele”, mivel velük kapcsolatban elfogadható epidemiológiai bizonyíték nem áll még rendelkezésre. Így ezek szűrése (korlátozott vagy kiterjedt formában) nem népegészségügyi, hanem alkalomszerű klinikai feladat, mint „opportunisztikus” szűrés. Ide sorolják ma a szájüreg és a prostata alkalomszerű vizsgálatát, az orvos-beteg találkozások alkalmával (102., 106.).

Ismerve azonban a szájüregi daganatokkal kapcsolatos, korábban ismertetett „rákteher” tragikus mértékét, ezen daganatok szűrése hazánkban már népegészségügyi jelentőségű (118.). A 40-70 év közötti férfi és női lakosság alkalomszerű szájüregi szűrővizsgálatának a megszervezése és elindítása indokolt. Mint a Nemzeti Népegészségügyi Program lakosságsszűrési komponense a küszöbön áll, egyelőre a szájüreg képleteinek megtekintése és tapintása formájában, a fogorvosi szakellátásra, a foglalkozás-egészségügyi és a házi-orvosi szolgálatra alapozva (102., 106., 119., 122., 123.).

HPV vizsgálatok fej-nyaki daganatokban (55., 56., 57.)

Megállapították, hogy a HPV-pozitív tumorokat hordozó betegek általában kevésbé dohányoznak és kevésbé fogyasztanak alkoholt, ezen betegek többsége nő, és az átlagos életkor alacsonyabb, mint a HPV-negatív tumort hordozó betegeké.

A papillomavírusokat alacsony és magas rizikójú csoportba lehet osztani. Funkcionális különbség a két víruscsoport között abban áll, hogy az alacsony rizikójú HPV-típusok rendszerint jóindulatú elváltozásokkal, a magas rizikójú típusok pedig malignus folyamatokkal függnek össze. Papillomákban és rákmegelőző állapotokban a HPV DNS cirkuláris (episomalis) formában, míg malignus tumorokban a genomba integrált formában van jelen (129.). HPV 6 vagy HPV 11 malignus tumorban ritkán található, azonban közölték e vírusok előfordulását vulvárakban (130.), méhnyakrákban (131.), malignus gége papillomában (132.), Buschke–Löwenstein-tumorban (133.). Ehhez a szériához csatlakozik saját megfigyelésünk a HPV 6 DNS jelenlétéről verrucosus gégerákban. Egy alacsony rizikójú HPV okozta malignus transzformáció úgy képzelhető el, hogy a vírus kivételesen linearizálódott, majd a genomba integrálódott, és ekkor már úgy hat, mint egy magas rizikójú onkogén vírusfertőzés (134.).

Az a kérdés, hogy a magas rizikójú onkogén vírusok a papillomákban miért nem okoznak malignus transzformációt? Előzetes vizsgálatainkban (135.) kimutattuk, hogy ezekben az elváltozásokban a magas rizikójú vírusok is episomalis formában fordulnak elő, ezért kezdetben kiváltják ugyan a sejtprolifерációt, de a folyamat később leáll, sőt egy idő után az elváltozás spontán vírusmentessé válhat (136.). Mindez egybevág azzal a jelenlegi megfigyelésünkkel is, hogy a papillomák több mint 50%-a HPV-negatív.

Általánosan elismert tény, hogy a fej-nyaki régió daganatai kialakulásának egyik fontos etiológiai tényezője a dohányzás és alkoholfogyasztás (137.). Egyre több bizonyíték van arra is, hogy ebben a régióban bizonyos daganatok kialakulásáért a HPV a felelős (138., 139., 140.). A szájüregi daganatok több mint 50%-a HPV-pozitív tumor, a gégében ez az arány valamivel kevesebb (141., 142.). Saját adataink a fent említett irodalmi adatokhoz nagyon hasonlítanak.

Több közleményben is vizsgálták az összefüggést a dohányzás és alkoholfogyasztás, valamint a HPV-fertőzés között. Lindel és mtsai (140.), valamint Mellin és mtsai (143.) a HPV-pozitív tumorokat jelentősen nagyobb számban találták meg nőkben. Ezekkel az adatokkal saját megfigyeléseink nagyon erősen összevág, mert mi is szignifikánsan magasabb arányban láttunk HPV-pozitív daganatokat nőkben és HPV-negatív tumorokat dohányzó és alkoholt fogyasztó férfiakban.

Mellin és mtsai (143.) azt találták, hogy a tonsilla HPV-pozitív carcinomái a hasonló szövettani szerkezetű HPV-negatív tumoroknál sokkal jobb prognózisúak. A tonsillarákos betegek műtét helyett vagy a posztoperatív kezelés részeként rendszerint sugárkezelésben részesülnek. A HPV-pozitív tumorokon észlelt jó terápiás sugárhatás feltehetően az ilyen tumorok fokozott sugárérzékenységeivel magyarázható. Lindelnek és munkatársainak (140.) sikerült bebizonyítani, hogy a fej-nyak régió minden HPV-pozitív tumora egyformán fokozottan sugárérzékeny. Az idézett szerzők ezt a jelenséget a p53 gén relatív épségével hozták összefüggésbe. A HPV-pozitív tumorok

nyilvánvalóan jelentős mennyiségű ép és funkcionáló p53 fehérjét termelnek, annak ellenére, hogy a vírus E6 fehérjéje a p53 fehérje nagy részét degradálja. A megmaradt ép p53 fehérje fokozza a sejtek sugárhatás által indukált apoptosist (144., 145.).

A HPV-negatív és -pozitív szájüregi és gégerákok a szövettani képpel szignifikáns összefüggést mutattak (**21., 22. táblázat**). A HPV-negatív tumorok túlnyomórészt típusos laphámrák, a HPV-pozitív tumorok basaloid vagy verrucosus carcinomák voltak. A basaloid laphámrákban legtöbbször a magas rizikójú HPV 16-ot mutattuk ki, verrucosus carcinomákban kevésbé kifejezett transzformálóképességű vírusokat találtunk. Vírustípustól függetlenül a basaloid és verrucosus carcinomák összefüggését a HPV-fertőzéssel mind a fej-nyaki régióban, mind más lokalizációban (anus, penis, vulva) korábban mások is leírták (146., 147., 148.).

A fej-nyaki tumorok esetén a HPV-fertőzés prognosztikai jelentőségét intenzíven tanulmányozták. Gillison és munkatársai (149.), továbbá Lindel és munkatársai (150.) a lokális recidívamentes túlélésben és a teljes túlélésben szignifikáns különbséget találtak a HPV-pozitív és HPV-negatív fej-nyaki carcinomák között. Saját anyagunkban a verrucosus és basaloid laphámrák jobban túlélést mutattak, mint a HPV-negatív típusos laphámrák, de ez a különbség éppen nem volt statisztikailag szignifikáns. Smith és munkatársai (151.) azt találták, hogy a magas rizikójú HPV-pozitív carcinomák nagyobb valószínűséggel kerültek későbbi stádiumban felismerésre, gyakrabban adtak áttétet és differenciálatlanabbak voltak. Ez az adat ellentétes a saját és mások megfigyelésével, ezért további vizsgálatok szükségesek a HPV-pozitív tumorok pontos prognosztikai jelentőségének meghatározásához.

A szájüregi, garat- és gégeelváltozásokból történő HPV-kimutatás és tipizálás segít megérteni a daganatok egy jól meghatározott csoportjának kialakulását és elősegíti terápiájuk legkedvezőbb megválasztását (pl. vakcinációt), végül prognosztikai jelentőséggel bír.

*Hormonszintek prognosztikus jelentősége fej-nyaki laphámrákban (**113., 114.**)*

Korábbi vizsgálataink során úgy észleltük, hogy fej-nyaki laphámrákos férfibetegek szexszteroid- és hypophysishormonértékei különböznek az egészséges kontrolloktól (**113.**). Ezek egy része a fej-nyaki daganatokat gyakran kísérő alkoholos májkárosodással hozható összefüggésbe. Ismert, hogy a krónikus alkoholos májbetegséget, májcirrhosist gyakran kísérik mindkét nemből, de férfiakban kifejezettebben a hypogonadismus klinikai tünetei: szőrzethiány, hereatrophia, impotencia, gynaecomastia. Ez csak részben az alkohol direkt herekárosító hatásának következménye, részben azonban a máj és az endokrin rendszer szoros összefüggésére utal (63., 152., 153.). Krónikus alkoholos májbetegségben felszaporodik a tesztoszteronhoz erősen kötődő ún. szexhormonkötő globulin (SHBG), ezáltal csökken a keringő, fehérjéhez nem kötött, aktív szabad tesztoszteron mennyisége, amit a szabad androgén-index (free androgen index, FAI) tesztoszteron/SHBG hányados fejez ki (63., 153.). Ez felelős a hypogonadismus klinikai tüneteiért. Szarvas (1996) alkoholos májcirrhosisban kisszámú betegen emelkedett FSH- és LH-értékeket talált, a prolaktinszintet viszont változatlanak írja le (153.), szemben saját korábbi vizsgálataink eredményével, amely a májbeteggekben mutatott szignifikánsan emelkedett prolaktinszintet az egészséges kontrollokhoz képest, míg az FSH és

LH a tumorosokban volt szignifikánsan magasabb, az alkoholos májbetegekben nem (113.).

Jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy a tumoros betegekben jelentkező hormoneltéréseknek, és az ezért részben felelősnek tartott alkoholos májbetegségnek van-e prognosztikus jelentősége is a daganat lefolyásában. 130 fej-nyaki laphámrákos beteg hagyományos prognosztikai tényezői (életkor, a tumor stádiuma, differenciáltsági foka) mellett, a májfunkció és a hormonszintek kapcsolatát vizsgáltuk meg a betegek túlélésével. A hagyományos prognosztikus tényezők közül, más vizsgálatok adataihoz hasonlóan, a fiatal, 47 év alatti életkor, az előrehaladott tumorstádium (St IV) és a regionális áttét jelenléte szignifikáns mértékben rosszabb túléléssel párosult (154.). A tumor kiindulási helyét illetően az általunk vizsgált betegcsoportban nem volt lényeges különbség a túlélésben. Az, hogy a normális felső határérték másfélszeresét meghaladó, emelkedett gamma-GT-szint kedvezőtlenül befolyásolta a tumoros betegek túlélését, arra utal, hogy az alkoholos májbetegség nemcsak kísérő betegsége a fej-nyaki rákoknak, hanem a daganat recidívakészségét és progresszióját elősegítő tényező is lehet egyben. Vizsgált beteganyagunkban a hormonok közül a kórosan alacsony tesztoszteronszint és a felső normálérték fölötti FSH-szint bizonyult szignifikáns mértékben kedvezőtlen kórlefolyást előrevetítő tényezőnek. Az alacsony tesztoszteronszint ill. szabad androgén-index a krónikus alkoholos májbetegség velejárója is. Ismert, hogy a fej-nyaki rák csaknem kizárólag évekig tartó, rendszeres alkoholfogyasztást követően alakul ki (155., 156., 157.), így az alkoholos májkárosodást jelző emelkedett gamma-GT-szint mellett az alacsony tesztoszteronszint prognosztikus értéke is azt támasztja alá, hogy a fej-nyaki rák kialakulásában fontos szerepe lehet az alkoholos májkárosodásnak. Az FSH-szint az általunk korábban vizsgált egészséges kontroll, alkoholos májbeteg és fej-nyaki tumoros beteganyagban csak a tumorosokban volt szignifikánsan magasabb, a májbetegekben nem, így azt a tumorra jellemző elváltozásnak tartottuk (113.). Az FSH-szint és a tumor szoros kapcsolatát erősíti meg az a tény is, hogy magas FSH-szint és alacsony tesztoszteronszint társulása gyakorlatilag biztosan kedvezőtlen prognózist jelentett betegeinkben.

Annak ellenére, hogy az egészséges kontrollokkal és a nem tumoros májbetegekkel való összehasonlításakor az LH-szint is a tumoros állapotra jellemző tényezőnek mutatkozott (113.), a prognózissal nem mutatott olyan szignifikáns összefüggést, mint az FSH. Az emelkedett prolaktinszint kórjelző szerepét más szerzőkkel ellentétben (158., 159.) nem tudtuk kimutatni. Eredményeink alapján mindenképpen mérlegelendőnek tartjuk azt a lehetőséget, hogy a májbetegség következtében kialakuló hormonegyensúly-felborulás következményeként vagy egyéb okból a hypophysishormon-szint emelkedésének esetleg szerepe lehet a fej-nyaki daganatok kialakulásában és/vagy kórlefolyásában. A hypothalamus-hypophysis-máj tengely és a daganatok közötti összefüggésre számos adat gyűlt össze az utóbbi években (158., 159., 160., 161.). A hypophysis növekedési hormonja célhormonjainak, az IGF-I-nek és IGF-II-nek is jelentős szerepet tulajdonítanak különböző (114.) tumorok progressziójában.

E polipeptidek termelési helye a máj, alkoholos májbetegségben, a májbetegség súlyosságával párhuzamosan mennyiségük jelentősen csökken, míg a növekedési hormonszint a vérben ill. a vizeletben növekszik (162., 163., 164.). A fej-nyaki laphámrákos betegekben észlelt hormonális eltérések alapján

indokoltnak tartjuk további vizsgálatok elvégzését, elsősorban a kóros májműködéssel kapcsolatba hozható növekedési hormon és célhormonjai vonatkozásában, továbbá az eddig vizsgált hormoneltérések nagyobb beteganyagon történő megerősítése érdekében.

Az eredmények várhatóan rávilágíthatnak arra, hogy az endokrin tényezők milyen mértékben tehetők felelőssé a fej-nyaki daganatok kialakulásáért és progressziójáért, egyben utat mutathatnak a tumoros betegség esetleges endokrin támadáspontú megelőzése és terápiája irányába is.

Mutagén érzékenység vizsgálata fej-nyaki rákos betegekben (58., 59., 357., 358.)

Minthogy a fej-nyaki laphámrák kialakulásában az alkohol és a dohányzás együttes kóroki tényezők, a csoportok kiválasztásakor szükségesnek láttuk, hogy az egészséges nem dohányzó és dohányzó kontrollok mellé egy a daganatosokkal azonos etiológiájú, de daganatos tünetet nem mutató kontrollt is állítsunk. A májbeteg alkoholisták bár ugyanúgy alkoholizáltak és dohányoztak, mint a daganatos betegek, ám a klinikai tapasztalatok és az epidemiológiai felmérések alapján különböznek tőlük. A daganat kialakulásához egyéb hajlamosító tényezőknek is jelen kell lennie fej-nyaki rákban, amit előzetes reményeink szerint a bleomycin-tesztel kívántunk kiszűrni. A KSH 1998-as adatai szerint (165.) az alkoholos májbetegségnek mintegy hétszer, az ajak- és szájüregi daganatoknak pedig kétszer több ember esik áldozatul, mint a májdaganatban meghaltak száma. Vagyis alkoholos májbetegségben sokkal többen halnak meg anélkül, hogy fej-nyaki laphám rák alakulna ki náluk. Amikor a májbeteg alkoholisták csoportot kiválasztottuk, a lehetséges expozíciók kóroki szerepének kívántunk szélesebb értelmezést nyújtani. Megközelítésünk azért különbözik más bleomycin-tesztet alkalmazó szerzőkétől (61., 166., 167., 168., 169., 170., 171.), mert ők figyelmen kívül hagyták, hogy azonos genotoxikus expozíciók következtében nemcsak az egészséges vagy a daganatos állapot, hanem más környezeti etiológiájú betegség is kialakulhat az emberekben.

Az erősen dohányzó és italozó fej-nyaki rákos betegekben több spontán kromoszómaaberráció fordult elő, mint a velük azonos életmódot folytató alkoholos májbetegekben, ami a daganatosok valóban nagyobb mértékű genetikai instabilitására utal. A kromoszómák törékenységében és számbeli eltéréseiben megjelenő genetikai instabilitás tehát valóban kockázati tényező a tumorgenezisben (172., 173.), ami fej-nyaki rákos betegekben igen világosan látható. Ez a jelenség, mint köztudott, a csökkent reparációs készségnek, így a magasabb rákkockázatnak is velejárója (61., 173., 174., 169.). A kromoszómaaberrációk további elemzésekor a dohányzás genotoxikus és klasztogén hatására is fény derült valamennyi dohányzó csoportban, hiszen alkoholos májbetegek és az egészséges dohányzók aberráns sejtjeinek aránya bár egymástól nem tért el, de magasabb volt, mint a nem dohányzó kontrolloké, viszont alacsonyabb, mint a daganatosoké. Tehát a fej-nyaki laphámrákok spontán kromoszóma törékenységében szerepet játszó mechanizmusok minőségileg és mennyiségileg is eltérnek a többi csoporttól. Ebben az alkoholnak valószínűleg nincs szerepe. Érdekes, hogy több epidemiológiai felmérésben (175., 176., 177.), de saját korábbi munkáinkban is az egészséges dohányzók és nem dohányzók, vagy a mérsékelten italozók és absztinensek

citogenetikai mutatói között nem volt kimutatható különbség, sőt a kontrollok kromoszómaaberrációi 1-2 évtizeddel ezelőtt jóval alacsonyabbak voltak, mint a mostani, hasonló összetételű kontrollcsoportjainkban (178., 179., 180.). Hasonló eltérések más hazai munkacsoportnál is megfigyelhetők. Tompa, ill. Major és munkatársaik (181., 182.) eredményei között az egészséges kontrollcsoportok vizsgálati értékeiben 5-10-szeres különbségek is kimutathatók. Ennek oka egyelőre nem ismert, de a külső expozíciók mértékének, vagy a többtenyezős lokális expozíciók additív hatásának emelkedése nem zárható ki.

Hsu és követői szerint a bleomycinnel indukált magas b/c érték az egyéni genetikai érzékenység és a rákhajlam biomarkere (60., 169., 170., 171.). Ha a bleomycin-teszt valóban egyéni érzékenységet és rákhajlamot fejez ki, akkor azonos etiológiai faktorok hatása mellett jelentős különbségnek kellett volna lennie a már fej-nyak rákos illetve a daganatmentes alkoholos májbeteg személyek érzékenysége között.

A hazai beteganyag bleomycin-teszttel mért egyéni érzékenységének illetve kockázatának megítélésében még különösebb képet kaptunk. A beteg- és kontrollcsoportokban sokkal szélesebb értékhatárok között mozogtak az egyéni értékek, mint azt más kutatócsoportok kimutatták. A kontrolloknál Michalska (25.) az egyéni b/c értékek elemzésekor 0,21–1,48, Hsu pedig 0,08–2,00 közötti értékeket talált. Az amerikai fej-nyaki laphámrákos betegeknek csak 3,9%-ában volt b/c >1,81, nálunk több mint kétszeresüknél. A nagyfokú variabilitás miatt hazai körülmények között még a nagy esetszám ellenére sem értékelhető az egyéni kockázat, ugyanis a b/c értékek igen széles értékhatárokon belül mutatnak átfedést mind a kontrollokkal, mind pedig az alkoholisták májbeteggekkel. Ha az egyéni érzékenységi küszöböt Wu (171.) számításai szerint állapítjuk meg, akkor a magyar kontrollra jellemző harmadik kvartilis értéke, vagyis az érzékenység választóvonalára 1,25 b/c lesz, ez esetben viszont a teszt elveszíti gyakorlati értelmét. Magunk bármilyen érzékenységi küszöböt, tehát bármilyen matematikai közelítést használunk, kiemelkedően nagy a hiper- és intermedier érzékenyek aránya, ami az amerikai és nyugat-európai adatokhoz képest csaknem 3-szor magasabb értékeket mutat (60.). Ugyanakkor a hiper- és intermedier szenzitív fej-nyaki daganatos betegek 77,5%-os aránya a külföldi 72,8%-kal megegyezik (60.). Tehát a különbség nem a daganatos betegek arányában, hanem a hazai populáció nagyfokú genetikai érzékenységében és fogékonyságában van. A jelenség oka egyelőre tisztázatlan, de úgy tűnik, hogy egybevág a daganathalálzási statisztika trendjével. Metodikai hibával nem számolhatunk, mert teljes egészében a Hsu-féle módszert követtük. Ha a gapeket kromatidtörésként vagy fordítva értékelnénk, az érzékenyek és nem érzékenyek aránya konzekvensen alakulna valamennyi vizsgált csoportban.

Más oldalról feltételezhető, hogy a magyarok extrém magas érzékenységének hátterében populációgenetikai sajátságok állnak. Számos olyan hazai citogenetikai és molekuláris genetikai adat is napvilágot látott, amelyek alapján valószínűsíthető, hogy egyes sporadikus vagy örökletes daganatok esetében a magyar népességcsoportok genetikai fogékonysága különbözhet más országokétól (183., 184., 185., 186.). Ezt támasztja alá, hogy a kémiai karcinogének metabolikus aktivációjában közreműködő CYP1A1 gén C allélját hordozó és a karcinogének detoxikálásában szerepet játszó GSTM1 génre null-genotípusú emberekben nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a szájjüregi laphámrákok, mint a kontrollpopulációban. Náluk kisebb mértékű

dohányzás mellett is nagyobb valószínűséggel alakul ki a daganat (187., 188., 170.). A bleomycin-teszt önálló biomarkerként való alkalmazhatóságára egy cseh munkacsoport is más konklúzióra jutott: míg az amerikai munkacsoportok egyes dominánsan öröklődő rákszindrómákban és környezeti eredetű sporadikus daganatos betegeknél hyperszenzitivitást, ők normál bleomycin-érzékenységet találtak (189.). Nem kizárt, hogy a reparációt és a detoxifikálást végző enzimrendszerek polimorfizmusa és a merőben eltérő környezeti viszonyok jelentősen módosítják a citogenetikai módszerekkel kimutatott mutagén érzékenységet.

Fentiek alapján tehát hazai betegcsoportokban a bleomycin-tesztet csak nagyon óvatosan használhatjuk a környezeti etiológájú fej-nyaki rákok biomarkereként. Minthogy a nem daganatos májbetegekben és az egészséges kontrollokban egyaránt feltűnően magas a mutagén érzékenyek aránya, a teszt egyéni rákhajlam kockázatának becslésére fej-nyaki rák esetében nem alkalmas. Az adatok értelmezésénél nagyobb súlyt kell fektetnünk a konvencionális kromoszómaanalízis eredményeire és vélhetően a karcinogének aktiválásában és a detoxikálásban szerepet játszó enzimek polimorfizmusára, amelyek vizsgálata jelenleg folyamatban van.

Génpolimorfizmusok vizsgálata fej-nyak daganatokban (62.)

A fej-nyak daganatok kialakulásában a dohányzás az egyik fő etiológiai tényező (190.). A dohányfüstben található karcinogének hatására keletkező szabadgyökök a DNS bázisainak károsodását eredményezik (191.). Az ilyen típusú hibák javításáért a bázis excíziós repairben szerepet játszó fehérjék (192.), így az XRCC1 is felelős. A csökkent javító képesség az oxidatív DNS-károsodások növekedéséhez vezet. Kimutatták, hogy az XRCC1 mutáns sejtek nem képesek hatékonyan kiküszöbölni sem a spontán báziskárosodásokból eredő, sem az alkiláló ágensek vagy ionizáló sugárzás következtében létrejövő szimplaszálú töréseket (193.). A mutagén érzékenységi vizsgálatokból származó eredmények is a DNS-repair fenotípus és az XRCC1 genotípusok összefüggését igazolták (194.).

Vizsgálataink eredményei azt mutatják, hogy az XRCC1 gén 194-es és 280-as kodonjának polimorfizmusai kapcsolatba hozhatók a fej-nyaki rákok kialakulásával. A 194-es kodon esetében a CC genotípust hordozók szignifikánsan nagyobb arányban voltak jelen a beteg, mint a kontrollcsoportban, míg a TT genotípusúak esetében a legkisebb a daganat kialakulásának a kockázata, mivel ez a genotípus, – igaz nagyon kis számban – , csak az egészséges személyeknél fordult elő. Ez a genotípus-eloszlás hasonlít a más kaukázusi populációknál kapott eredményekhez, melyeknél megállapították, hogy az XRCC1 194-es kodonjánál a T allél hiánya rizikófaktor lehet szájüregi daganatok és garatrák esetében (195.), valamint a T allél valószínűleg védő hatású egy másik, a dohányzással szintén kapcsolatba hozható daganattípussal, a hólyagrákkal szemben is (196.). A CC genotípus a daganatos betegek 89,2%-ában fordult elő. Ezzel szemben az XRCC1 (kodon 280) polimorfizmusának AA genotípusa csak daganatos betegeknél (ajak, szájüreg, garat) jelenik meg. A gége daganatos betegeknél ez a polimorfizmus nem észlelhető. Az XRCC1 (kodon 399) polimorfizmus a garatrák esetében, az XRCC3 (kodon 241) a nyálmirigy-tonsilla területét érintő daganatok esetében tűnik hajlamosító tényezőnek, és ez utóbbi gén mutációja a

nem dohányzó betegeknél is gyakori. A gégerákok genetikai analízisénel jelentős eltérést nem tapasztaltunk. Ez újabb genetikai markerek bevonásával további vizsgálatokat tesz szükségessé.

Irodalmi adatok szerint, az A allél a tüdőrák kialakulásának kockázatával is összefüggésben áll (197.), és egészséges egyéneknél végzett vizsgálatok szerint a mutagén érzékenységben is szerepe van, ami fokozott kockázatra utal (198.).

Vizsgálataink nem mutattak ki összefüggést az XRCC3 gén 241-es illetve az XRCC1 gén 399-es kodonjának polimorfizmusa és a fej-nyaki rákok előfordulása között. Az XRCC1 polimorfizmust fej-nyaki rákok esetében korábban rizikófaktornak találták (195.), míg hólyagráknál (196.) és leukaemiánál (199.) védő hatásúnak. A kontroll csoportunk esetében a 399-es kodon polimorfizmus A alléljának gyakorisága 33,1%, ami megegyezik más kaukázusi populációkban meghatározott értékekkel (195., 200.).

Eredményeinket összegezve megállapíthatjuk, hogy vizsgálataink megerősítették a DNS repair génpolimorfizmusok és a fej-nyaki rákok közötti összefüggést. Két polimorfizmus, az XRCC1 kodon 194 és 280 esetében szignifikáns összefüggést találtunk az eltérő genetikai háttér és a hazánkban előforduló fej-nyaki daganatok kialakulása között.

A dohányzással összefüggésbe hozható még az MTHFR 1298 CC polimorfizmusa, mely a fej-nyaki rákos és a kontroll csoportnál is ritkább a nem dohányzóknál (6,7%, ill. 3,4%) mint a dohányosoknál (10,4%, ill. 12,1%), és az XRCC1 cd399 AA polimorfizmus, mely a dohányzó betegek 13,5%-ánál és a nem dohányzók 6,7%-ánál fordul elő.

Vizsgálatainkban a fej-nyaki rákok kialakulására hajlamosító gén polimorfizmusokat azonosítottuk, amelyek elősegíthetik az egyéni rákkockázat becslését.

2. Lézersebészet hazai bevezetése fej-nyaki daganatokban

A lézersugár felhasználása a medicinában számos terápiás előnnyel kecsegtetett. Maga a CO₂–lézersugár 10,6 µm hullámhosszú elektronsugárzás, amely az elektromágneses spektrum infravörös tartományába tartozik. A nagy energiájú (CO₂ ND-YAG) ún. „sebészi lézerek” alkalmazása a daganatok sebészetében azt jelenti, hogy a műtét elméletileg ablasztikus, mivel a lézersugár a vér- és nyirokereket a vágás pillanatában koagulálja (201., 202., 203., 204., 205.). Lényeges terápiás és műtéttechnikai előnyt jelent, hogy a preparálás kíméletes (206, 207., 208.), a műtési terület szinte vérzésmentes (70., 209., 87.) és a sugárra idegen anyag nem tapad (210., 211.). A műtési terület steril, a műtét közben infekció nem fordulhat elő, a sebfelszín steril koagulált szövetrészt, majd varr zárja el a külvilágtól (212., 213., 214.). Minimális az oedema- (215., 216., 217.) és hegképződés (218., 219.), csekély a fájdalom (211., 220., 221.) gyors a sebgyógyulás (222, 223, 224, 225.) és ritkább a recidívák aránya (214., 222.). Optikai rendszerek segítségével a találati biztonság és az irányíthatóság tökéletes, széles az indikációs spektruma, szinte azonos feltételek között többször ismételhető.

Mivel a fenti tulajdonságok azonos vagy kedvezőbb onkológiai eredmények mellett kedvezőnek látszottak a „minimal invasiv surgery” megvalósítására és funkciómegtartó műtétek végzésére, kísérletes körülmények között akartunk bizonyítékot szerezni arra, hogy biztonságos

körülmények között alkalmazhatjuk a sebészi lézereket. Miután az állatkísérletek eredményei kedvezőek voltak, bevezettük hazánkban ezt az új módszert a klinikai gyakorlatba, és igazoltuk előnyeit. Ez a módszer az elmúlt két évtizedben rutineljárássá vált. Visszatekintve, szinte érthetetlen, hogy voltak – klinikai bevezetése előtt – nyitott kérdések, amelyeket betegeink érdekében meg kellett válaszolni. Az általunk lézerrel operált betegcsoport nemzetközileg is jelentős számú és rendkívül széles az indikációk spektruma.

2.1. Állatkísérletek

Állatkísérleteink során vizsgáltuk a CO₂- és a ND-YAG lézer, illetve a kettő kombinálásával a szájüregben alkalmazott lézersugár által létrehozott sebfelszínnek irreverzibilisen, illetve reverzibilisen hőkárosodott sebfelszínének, továbbá a sebgyógyulás lezajlásának szöveti jellemzőit. Ugyancsak vizsgáltuk a különböző teljesítménnyel, időtartammal és szögben végzett CO₂-lézermetszés felszínének jellemzőit abból a célból, hogy a sebészi lézerek hazai bevetése során a kísérleti eredményekre támaszkodhassunk.

A CO₂-lézer-sugár fókuszában koncentrált energia termikus hatást vált ki (65.), rendkívül gyors, többszáz °C-os felmelegedés jön létre az érintett területen, a szövetek abszorbeálják a hőt, az intra- és extracelluláris folyadék felforr, explodál és elgőzölög úgy, hogy a sugárnyaláb által nem ért területen változás alig észlelhető (75.). Négy termokárosodási zóna jön létre (70., 212., 213., 226., 227.). Munkacsoportunk a nyelven és a buccán vizsgálta a lézersebzés okozta reverzibilisen és irreverzibilisen károsodott zónákat az alkalmazott lézerteljesítmény, időtartam és beesési szög függvényében (23., 24., 25., 28., 65., 213.). Megállapítottuk, hogy minél nagyobb az alkalmazott teljesítmény, annál nagyobb a behatolás mélysége, és annál keskenyebb az irreverzibilisen károsodott zóna. Az alkalmazás időtartamának változtatása nem befolyásolja lényegesen a destrukció zónáinak szélességét, szemben a beesési szöggel, amelynek növelésével párhuzamosan csökken a destrukció sávja is. Megállapítottuk azt is, hogy azonos teljesítmény, időtartam és beesési szög esetén a szájüregi szövetek típusa csak kismértékben befolyásolja a sebzés minőségi paramétereit. Az eltérés indoka az, hogy a nyelvet szélesebb elszarusodó laphám borítja, hiányzik a zsírszövet és az alatta lévő izomrostok hőelnyelő képessége nagyobb. Az irreverzibilisen károsodott karbonizációs zóna szélességét 20–40 µm-nek, a necrosis zónáját 100–200 µm-nek, a reverzibilisen károsodott átmeneti zónát 300–800 µm-nek találtuk. Ezt vette körül a változó szélességű oedemás zóna (23., 29., 68., 213.). A sebfelszínen az 1 mm-nél kisebb lumenű vér és nyirokerek – a koaguláció miatt – elzáródnak (23., 64., 68., 209.). A fenti körülmények kedvező oncochirurgiai alkalmazást tesznek lehetővé.

A CO₂-lézer-sugár hatására tipikus zónákban lejátszódó termodestrukciót számos szerző különféle szervekben és szövetekben vizsgálta, minden esetben természetesnek véve, hogy a lézersugarat a kezelendő felszínre 90°-os szögben lehet vezetni. Ez a testfelszínen könnyen kivitelezhető, de más a helyzet a különböző üregekben, ahol erre nincs lehetőség. Mivel erre vonatkozó irodalmat nem találtunk, munkacsoportunk először végzett vizsgálatokat erre vonatkozóan (23., 24., 25., 29.).

A CO₂-lézer szájüregi alkalmazása során gyakran nem tudjuk – más sebészi eszközökhöz hasonlóan a lézert sem – 90°-ban alkalmazni. A szájüreg

garat felőli részén vannak olyan lokalizációk, amikor az elváltozást csak 10–20°-os szögben lehetséges elérni, illetve amikor a lézió megtekintéséhez tükörre van szükségünk. Ez a probléma felveti a CO₂-lézer-sugár alkalmazása során azt a kérdést, hogy mennyire befolyásolja a beesés szöge a létrehozott lézerdestrukció kiterjedését, mélységét.

Az alkalmazott lézerkészülékek fókuszált lézersugarával, mind kézidarabbal, mind operációs mikroszkóp és mikromanipulátor segítségével kis szövetmennyiségek távolíthatók el. Az eltávolítandó képletek határai jól követhetők – mind a felszíni kiterjedést, mind pedig az elváltozás mélységét tekintve – így a szomszédos ép struktúrák funkcióit meg lehet őrizni. A patológiás szöveteket igen pontosan el lehet távolítani úgy, hogy az ép szövetek szinte egyáltalán nem károsodnak. A ferdén beeső lézersugár esetén – minél jobban eltér a sugárbeesés a 90°-tól, annál jobban – csökken a lézió mélysége, növekszik felszíni kiterjedése, az ép szövetek nagyobb mennyiségben esnek áldozatul a kezelésnek, hacsak nem vesszük figyelembe az állatkísérletek eredményét. Ha az ép kóros szövet határán teljes eradikációt végzünk, az ép széleken termokárosodási zóna alakul ki, de nem a lézer kráter teljes mélységében. A kísérletsorozat eredményei alapján megállapítható, hogy az előzetes fizikai megfontolásoknak megfelelően, a 90°-os beesési szög biztosítja az optimális feltételeket a lézió – felszínben és mélységben – biztonságos eltávolítására, és egyben adja a legjobb lehetőségeket az ép szövetek megkímélésére (23., 24., 25., 27., 28.).

Ha a lézersugár szájúregi alkalmazása során az optimális 90°-os, vagy az azt megközelítő, de legalább 60°-os sugárbeesés nem biztosítható, nem tudunk szövetkímélő technikával dolgozni, csökken a funkciómegtartó műtéteink értéke. Ezekben az esetekben a lézersugarat más módszerekkel – reflexió után – célszerű a kezelendő felszínre juttatni (23., 24., 25., 27., 28.).

Az elektrokauterrel ejtett metszés irreverzibilisen károsodott, zónáját 3-8-szor szélesebbnek találtuk, mint a CO₂-lézer sebzését, mivel a mechanikus és termokárosodott zónák széli zónája is szélesebb a lézeres sebszélnél. A szikével ejtett sebzés széle mechanikusan durván felrostozódott. A scanningmikroszkópos vizsgálatok szerint a lézersebzés felszíne éles, az elektrokauteré szakadozott, a szikéé felrostozott. Az elektromikroszkópos vizsgálatok azt bizonyították számunkra, hogy a lézer okozta ultrastrukturális elváltozások 400 µm mélységig találhatók a sebzés felszínén, elektrokauter esetén azonban 1500 µm-ig terjednek (23., 65.).

Mindezek az eredmények azt bizonyították számunkra, hogy a lézerrel ejtett sebzés minőségi jellemzői a legkedvezőbbek a vágásra használt sebészeti eszközök között (22., 23.).

Állatkísérleteink eredményeképpen a buccán és nyelven létrehozott lézerdefektus a sebüreg mélyéről feltelődik, majd felszíne hámosodik. Ez a folyamat az alkalmazott lézersugár minőségi jellemzőitől függ, a szövetek típusa alig befolyásolja.

Mindhárom típusú (koaguláció, vaporizáció, excízió) lézerműtét után a sebalapon a 2. napon fibrinréteg képződik, majd a sebszélek kereksejtes demarkálódásával egyidőben, az 5. napon megindul a hámosodás. Koaguláció esetén ez a folyamat a 20. napra, vaporizáció és vágás esetén a 20-40. nap között befejeződik, miközben kollagén szaporodik fel. A hegképződés mértéke – másokkal megegyezően (215., 228.) – a mi kísérleteink szerint is kisebb, mint szike vagy elektrokauter alkalmazása esetén.

Ezeknek a kísérleteknek az eredményei – és a fellelhető irodalom adatai – alapozták meg a sebészi lézerek korai bevezetését (22., 23.).

A CO₂-lézer-sebzés jól ismert előnyei mellett hátránya éppen az, hogy keskeny a koagulációs zónában a vágás során az 1 mm-nél nagyobb átmérőjű erek megnyílhatnak, olyan vérzés alakulhat ki, melyben a sugár energiája elnyelődik, mielőtt a műtéti területet elérné.

Egy évtizeddel a CO₂-lézer bevezetése után új, nagy energiájú szilárdtest-lézer jelent meg a sebészetben, a Nd:YAG. Sugarának hullámhossza 1,06 µm, mely a szövetekkel kölcsönhatásba lépve széles, mély hőhatást eredményez, s ez kiváló vérzéscsillapító hatású. Kevésbé alkalmas viszont a szövetek vágására, és lényegesen nagyobb a környező szövetek nem kívánt hőkárosodása is (87., 88., 89., 229., 230., 231., 232.).

A kétféle sebészi lézer különböző, egymást kiegészítő tulajdonságai sugallták azt az ötletet, hogy kombinálásuk ideális sebészi eszközt eredményezne. A kétféle lézer kombinált alkalmazása kísérletes körülmények között kedvezőnek bizonyult a máj szövetein (233). Mi vizsgáltuk először a szájüregi szöveteket és bizonyítottuk a kombinált lézerek alkalmazásának előnyeit ebben a lokalizációban is (23., 64.).

A CO₂- és Nd:YAG lézer előnyös tulajdonságait kombináltuk a két lézer kézidarabjainak fixálásával és sugárnyalábjaik fókuszálásával. Az így létrejövő lézer-szövet kölcsönhatás nem csupán a két sugár energiájának összegződése, hanem a két sugár okozta különböző szöveti elváltozásokon alapuló ún. indukált abszorpció (234., 235., 236.). A YAG-lézer felmelegíti, illetve koagulálja a szöveteket, majd a CO₂-lézer vaporizálja az így előkészített szövetet a felszínén karbonizációval, és keskeny koagulációs zónát hoz létre. A YAG-lézersugár a továbbiakban részben abszorbeálódik, részben visszaverődik a kráter falán, mélyíti azt, ugyanakkor csökken a környező szöveteknek – az önmagában használt Nd:YAG lézerre jellemző – széles hőkárosodása. Állatkísérleteinkben a nyelv vágására a 15–20 W CO₂ és a 40–60 W Nd:YAG kombinációja bizonyult optimálisnak. Az 1,5 mm-nél kisebb ereket a sugárhatás lezárta, vérmentes műtéti terület jött létre. A sebgyógyulás a csak CO₂-lézer-kezelés után ismerthez hasonlóan gyors, szövődésmenyes volt. A szövettani vizsgálattal is igazolhatóan minimális hegképződés nem különbözött a csak CO₂-lézer-kezelés utáni, optimálisnak ismert hegektől, és sokkal kedvezőbb, mint a Nd-YAG lézer után (23., 64.).

Az állatkísérleteinkben sikerrel alkalmazott, kombinált CO₂-Nd:YAG lézersugarat a fenti teljesítményértékekkel szájsebészeti beavatkozásokra alkalmaztuk.

2.2. Humán alkalmazás

Miután az irodalmi adatok és saját kísérleteink eredményeképpen megismertük a CO₂ és Nd-YAG lézer hatásait az emberi – különösképpen a szájüregi – szöveteken, bevezettük a sebészi lézereket – hazánkban először - a fej-nyaki bőr, a szájüreg-, a garat és a gége jóindulatú és rosszindulatú daganatai, illetve praecancerosisainak műtéti kezelésére.

Az általunk 27 év alatt operált betegek műtéti során megbizonyosodtunk a sebészi lézerek – a kezdeti időkben is leírt – kedvező tulajdonságairól: a rövid lézerműtétek okozta csekély megterhelés, a többszöri alkalmazhatóság, vértelen sebfelszín, éles sebszélek, szövetkímélő – érintésmentes – aseptikus alkalmazhatóság, a posztoperatív oedema, felülfertőződés és fájdalom szinte

teljes hiánya, a csekély hegeképződéssel járó zavartalan gyógyulás. Mindezek az előnyök lehetővé teszik az ép struktúrák, a funkció és az esztétikum megóvását.

Bár a rosszindulatú daganatok recidívaaránya nem az alkalmazott sebészi eszköztől függ elsősorban, adataink szerint a recidívák aránya is kedvező.

Az általunk ismert irodalom szerint elsőként szerkesztettünk és alkalmaztunk szájüregi endoszkópokat abból a célból, hogy az egyenes irányban terjedő CO₂-lézer-sugarat a kívánatos 90°-os vagy azt megközelítő szögben vezethessük a szájüreg rejtett területeire. A lézernyaláb – a ma használatban levő készülékekben – általában 0,5–1 mm-es területre fókuszálható, a patológiás szövetek igen pontos eltávolítására alkalmas az ép struktúrák nagyfokú megkímélése mellett. Ha rövid időtartamú lézersugár adagot alkalmazunk, a lézerimpulzus hatására lézerkráter jön létre. A kráter „V” alakú, amennyiben a sugarat 90°-os szögben vezettük a felszínre. Minél kisebb azonban a beesés szöge, annál aszimmetrikusabb ellipszisformát kapunk (23., 24., 25.). Ez azzal jár, hogy a defektus felszíne nagyobb lesz, mélysége pedig csökken. Így nemcsak pontosan ott jön létre termodestrukció, ahová a lézernyalábot irányítottuk, hanem az a környezetet is jobban érinti. Az alkalmazás a legelőnyösebb 90°-os beesés alatt, 60°-nál kisebb beesési szögben már igen jelentős a környezet nem kívánt károsodása, vagyis a patológiás terület eltávolítása egyre nagyobb mennyiségű ép szövet feláldozása árán lehetséges. A testfelszínen a 90°-os sugárvezetés általában nem ütközik nehézségbe, ugyanakkor a testüregekben – részben a lézerkészülék bizonyos fokú rigiditásából, részben pedig a topográfiai viszonyok miatt (237.) –, ennek megvalósítása csak kevés esetben lehetséges (23., 24., 25.). A szájüreg egyes területein nem lehetséges a felszínre merőleges sugárvezetés, sőt egyes lokalizációkat direkt rálátásból nem is láthatunk, csak tükörből. Ezekben az esetekben is fontos azonban a patológiás területet övező szövetek és ezzel a szájüreg funkcióinak minél tökéletesebb megőrzése. Emiatt, valamint egyes részletek pontosítása céljából modellvizsgálatokat, szájüregi méréseket, majd speciális – a lézersugár reflexióját biztosító – műszereket szerkesztettünk (23., 27., 28.).

Betegeinken végzett mérésekkel igazoltuk, hogy a szájüreg egyes területeit – térbeli konfigurációja miatt –, a kézidarab alakja, nagysága és rigiditása miatt - elérni nem lehet. Operációs mikroszkóp és mikromanipulator alkalmazása sem változtatja meg a lehetséges beesési szöget. A fixtükrös endoszkóp esetében azonban a kézidarabot, a forgótükrös esetében csak a mozgatható tükröt kell a kívánt szögbe beállítani.

A kifejlesztett fix- és forgótükrös endoszkóp módszerrel sikerült jelentősen csökkenteni a CO₂-lézer-készülék nehézkes kezelhetőségét, ugyanakkor más testüregekben is alkalmazható – részben a flexibilis fényvezetést is helyettesítő, de azzal is kombinálható – eszközt tudtunk előállítani és vezettünk be a klinikai gyakorlatba. Az endoszkóp segítségével végzett műtétek biztosították a direkt módon végzett lézerműtétek előnyeit.

Hazánkban először és nagy számban alkalmaztuk a sebészi lézereket fejnyaki bőrelváltozások kezelésére (23., 44., 66., 67.).

A bőrön elhelyezkedő daganatokat hagyományosan – a lézerek alkalmazása előtt – szikével vagy elektrokauterrel távolítottuk el. A szikével ejtett sebzések vérzéseit is elektrokauterrel szüntettük meg. Az elektrokauterrel

végzett metszések során vértelen sebfelszínt kapunk, a hőkárosodási zóna szélessége azonban több mm széles lehet, amely elhúzódó sebgyógyuláshoz, vagy a szike használatánál gyakoribb sebgyógyulási zavarhoz vezet. A felszíni terjedést mutató rosszindulatú daganatoknál szikével nem az ép szövetekben vezetett metszés esetén – a megnyíló vér- és nyirokedények útján, különösen a műtéti terület vongálása, kompressziója, forgatása esetén – tumorsejt szóródás jöhet létre.

A fenti hátrányok küszöbölése miatt vezettük be a sebészi lézereket.

A CO₂-lézer-sugár bőrelváltozások kezelése során tapasztalt haemosztatikus hatása – szükség esetén ND-YAG lézerrel kombinálva – igen kedvező (67.). Ezt leginkább vérzékeny betegeken, a haemangiómák sebészetében, valamint más vascularis léziók műtétje során tapasztaltuk. Koaguláció és a basalis membránt nem elérő vaporizáció esetén egyáltalán nem kellett varratokat behelyezni, az excízió egyedi elbírálást igényelt. Meghatározott méretek alatt nem szükséges a szövetek összevarrása, a sebgyógyulás igen kedvező esztétikai és funkcionális eredményt ad (238., 239.).

A lézersugárral végzett műtétekkel a lehető legnagyobb mértékben tudjuk az ép szöveteket, következképpen a funkciókat megőrizni akkor, ha ismerjük a jóindulatú daganatok és praecancerosisok mélységi terjedését.

A lézerrel végzett beavatkozások éles sebszéleket adnak, megkíméljük a környező szöveteket, így ezzel is hozzájárulunk a funkciók és esztétikum mind tökéletesebb megőrzéséhez. Az érintésmentes technika biztosítja, hogy sem tumorsejtek, sem fertőző ágensek nem kerülnek átvitelre. Mindezek közvetlenül megmagyarázzák a műtétek után tapasztalt minimális oedemát és fájdalmat, a zavartalan sebgyógyulást, a kismértékű hegesedést.

A CO₂-lézer jóindulatú bőrelváltozások kezelésében széles indikációs spektrummal rendelkezik, amelyet nagyszámú koaguláció elvégzésével: naevus flammeus, vaporizáció: haemangiómák, tetoválás, granuloma, torzító hegek, fibromák, cornus cutaneum, szemölcsök, kezdődő basalsejtes és laphámrákok, excízió, haemangioma cavernosum (a környezet előzetes koagulálása után) és mélybe terjedő bőrrákok műtétjével igazoltunk.

Fontos előnyöket jelent a lézer alkalmazása vérzékeny betegek vagy más okból rizikócsoporthoz tartozó páciensek kezelésében. Radikális műtetre nem alkalmas, előrehaladott bőrrákok esetén akár palliatív céllal, esetleg definitív eredménnyel is alkalmazhatjuk.

Jelentős megtakarítást jelent a lézer, mivel működtetése nem költséges, egyszeri kezelés elegendő, a betegeket ambulanter, helyi érzéstelenítésben lehet kezelni, a műtétet követő napon munkaképesek. Alkalmazásának hátrányai technikai jellegűek, továbbá a biztonsági előírásokat be kell tartani.

A szájüregi szövetek, különösen a nyelv vérellátása rendkívül bőséges. Emiatt a szikével végzett műtétek jelentős vérzéssel járnak, a transztumorálisan vezetett metszés pedig tumorsejtszóródást okozhat. Elektrokauterrel ejtett sebzések széli termokárosodott zónája – kiszámíthatatlanul – több mm széles lehet. A következményes necrosis miatt ezt az eszközt nem szabad alkalmazni a kemény szájpad és a gingiva nyálkahártyáján, a csontos váz károsodása miatt. A szájüreg lágy szövetein ejtett metszések gyógyulása elhúzódó, a kialakuló hegek tömegesek, akár funkciózavart is okozhatnak (pl. lágyszájpad-uvula hegesedés táplálkozási és beszédzavarral).

A szájüregi CO₂-lézer-műtétek során (23., 44., 66., 68., 70.) azt használtuk ki, hogy a CO₂-lézer a 0,5–1 mm-nél vékonyabb vérereket a vágás pillanatában koagulálja (az esetlegesen létező nagyobb ereket könnyen fel lehet ismerni és le lehet kötni), a nyirokerek elzárása miatt nincs tumorsejt szóródás, rétegenként lehet a szöveteket koagulálni vagy vaporizálni, így bárhol – a kemény szájpad nyálkahártyáján és a gingiván is – lehet alkalmazni. Gyors és zavartalan a sebgyógyulás, minimális a posztoperatív fájdalom, csekély az oedemaképződés, minimális a hegesedés. A poor risk T₃-T₄ rákos betegcsoportban palliatív céllal, esetenként definitíve alkalmazhatjuk.

Csak ND-YAG lézer alkalmazásakor azt használjuk ki, hogy a termokárosodási zóna szélesebb, mint a CO₂-lézer esetén, de lényegesen keskenyebb, mint elektrokauter esetén. Ez a lézer 1,0 mm-nél nagyobb átmérőjű ereket is elzár, de a többi paraméter CO₂-lézer esetén kedvezőbb.

Az egy pontba fókuszált kétféle sebészi lézersugár egyesíti a két módszer előnyeit, ámbár fókuszálásuk és a kézidarabok együttes mozgatása kissé nehézkes. Együttes alkalmazásuk során a ND-YAG lézer erőteljes vérzéscsillapító hatása mellett érvényesül a CO₂-lézer sebzésének minden további előnye. A kombinált alkalmazás tehát – tapasztalataink szerint – különösen vérzékeny, hemosztázis profilaxisban részesülő betegeken, illetve kiváló vérellátású szöveteken indokolt.

A kombinált lézerek szájüregi alkalmazása során szerzett tapasztalataink megegyeztek a szájüregi elváltozások CO₂-lézer-műtétei során szerzett tapasztalatainkkal. A gyógyulás legtöbbször – anatómiai, funkcionális – restitutio ad integrum történik (23., 26., 44., 72.).

A CO₂ lézerek laryngealis alkalmazása azért rendkívül fontos, mert különösen a hangszalagok, de a gége többi komponense is rendkívül finoman struktúrált, minden szöveti elem alapvetően fontos a beszédképzéskor és a légvételnél. Ezeket az operációs mikroszkóppal jól látható finom struktúrákat laryngomicrochirurgiás eszközökkel nem lehet kellő precizitással eltávolítani, így még a nyálkahártyára korlátozódó jóindulatú vagy praecanceroticus elváltozások esetén is ép struktúrákat kell feláldozni. Ezek után a műtétek után olyan jelentős lehet a gyulladás, az oedemaképződés, hogy átmeneti tracheotomiát kell végezni. Ugyancsak előfordulhat hegképződés – amely különösen az elülső kommissúra involválásakor légúti szűkület eredményezhet. Ezeket a synechiákat a lézerek előtt a Réthy-féle hangréstágító műtétrel lehetett megszüntetni, amely több hónapos kanülviselést és a tracheotomiás nyílás újabb ülésben végzett zárását jelentette. Kellő tágasságú gégelument ritkán sikerült kialakítani. Akadálytalan légzés gyakran hangképzési nehézséggel társult és fordítva. A rosszindulatú T1-es hangszalagrákot – különösen, ha nem a hangszalag szabad szélén helyezkedik el – kizárólag csak a klasszikus Leroux-Robert-féle külső gége részrezekcióval operáltunk. A gégeporc megnyitása és/vagy a hangszalag(ok) eltávolítása durván megbontja a gége struktúráit és viszonylag gyakori felső légúti szűkületet, továbbá – minden esetben – hangképzési zavart okoz (2., 4., 23., 44.)

A CO₂-lézer bevezetésekor a fenti hátrányokat előztük meg. Mivel a lézersugár több száz °C-os hőmérsékletű, olyan narkózist típust kellett alkalmaznunk, amely kizárta az altatógázok robbanását (69.).

A synochiolysisok során a CO₂-lézer tulajdonságai közül elsősorban azt használtuk ki, hogy tökéletes a találati biztonság, vérmentes műtéti területen tökéletesen el lehet távolítani a heget az ép szövetek megkímélésével,

miközben alig jelentkezik posztoperatív oedema és a betegek kétharmadában végleges a gyógyulás, minimális a hegesedés. Ezzel elkerülhetővé válik a külső hangréstágító műtét és annak következményei. Tracheotomiát sem kell végezni. Mivel a hegképződés mélysége csak mikron nagyságrendű, recidívával ritkábban kell számolni, illetve a beavatkozás funkcionális eredményessége lényegesen kedvezőbb, mint hagyományos beavatkozások után. A 31% restenosis megfelel az irodalom adatainak (76). Ezekben az esetekben a beavatkozást meg lehet ismételni vagy klasszikus műtétet lehet végezni (4., 44., 66., 73., 74., 70.).

A jóindulatú gégeelváltozások és praecancerosisok lézer és laryngo-microchirurgiás műtétei közötti különbség abból fakad, hogy az első esetben hideg eszközökkel ejtünk metszéseket, a másik esetben jelentkezik a lézertechnika pontosságából, szövetkímélő jellegéből és a lézersebek tulajdonságaiból és a kedvező gyógyulási körülményeiből származó előnyök. A kíméletes és pontos műtéti technika lézerműtétek esetében – a kóros szövetek teljes eltávolítása mellett – lehetővé teszi az ép struktúrák hiánytalan megőrzését. Ez magyarázza a recidívák kedvezőbb, a szövődmények csekély arányát, a légzési és beszédfunkciók megtartását. A benignomák (11%) és a praecancerosisok (23%) recidívái esetén a lézerműtétet – akár többször – sikerrel lehet megismételni (74.).

Rosszindulatú gégedaganatok lézerrel végzett műtétei

Onkológiai megfontolások miatt (radikalitás) a lézerek bevezetése előtt kizárólag külső műtéteket végeztünk még T1-es hangszalagrákok eltávolítására is. Korai stádiumban alternatíva volt a külső besugárzás, recidíva esetén azonban – rosszabb műtéttechnikai és sebgyógyulási feltételek mellett ugyancsak klasszikus műtétet végeztünk (74.).

Mivel azonban a CO₂-lézerrel főleg a T1-es szabad széli vagy középső harmadban elhelyezkedő hangszalagrákokat radikálisan el lehet távolítani, 1981-ben bevezettük hazánkban az ún. lézer cordectomiát. A műtétek során gyakorlatilag ugyanazokat a szöveti struktúrákat távolítottuk el endolaryngealisan, amelyeket előzően külső feltárásból, de a gégeváz megbontása és tracheotomia nélkül (44., 68., 74.).

A műtétek során főleg a CO₂-lézer azon tulajdonságait használtuk fel elsősorban, hogy a lézer – az evaporizáció pillanatában – elzárja a vér és nyirokereket, nincs műtéti traumatizáció, tehát nincs tumorsejt szóródás. Emellett a műtéti területen lévő struktúrákat operációs mikroszkóp segítségével kiválóan át lehet tekinteni és a tumoros szöveteket rétegről-rétegre haladva vértelen felszínen eltávolítani. Az ép széleket intraoperatív szövettani vizsgálattal kontrolláltuk. Az oedema képződés szinte teljes hiánya lehetővé tette a tracheotomia elkerülését, így a betegek kanült T1-T2-es tumorok műtétei után nem viseltek. A sebgyógyulás zavartalan és gyors volt, a betegeket 1-2 nap után otthonukba bocsátottuk, szemben a hagyományos műtétek – akár – több hetes kórházi kezelésével. A kíméletes műtéti technika alkalmazása és a minimális hegesedés miatt a később kialakuló szűkületek aránya csekély. A recidívák arányát elsősorban az előzetes kezelések és a tumoros folyamat előrehaladottsága határozta meg.

A gége T1, T2 rosszindulatú daganatainak CO₂-lézerrel történt kezelésének eredményeit részletesen a **9. a, b, c. táblázat** és a **37. ábra**

mutatja. Az előrehaladott T3, T4 daganatok lézerterápiája sokáig vitatott volt, de ma már megfelelő indikációval, gyakorlattal végezhető. Ezeket a kis esetszám miatt a táblázatból kizártuk. A primeren észlelt T1a és T1b daganatok recidívaaránya lényegesen jobb a T2 daganatokénál. A recidivált daganatok esetén irradiáció, részleges gégeeltávolítás és szükség esetén teljes gégeeltávolítás történt. Irradiáció után kialakult recidívák esetén (**9. b táblázat**) lézerkezelést követően az ismételt kiújulás aránya a primer kezeléshez képest jelentősen nőtt. Feltehetőleg a sugárzásra – klinikai agresszivitásuk miatt – nem gyógyuló betegek az egyéb terápiákra is rezisztensebbek. A (**9. c táblázat**) korábban operált tumorok esetén az ismételt kiújulás aránya a primer kezeléshez képest szintén kifejezetten megnőtt (23., 44., 66., 68., 70., 71., 76.).

3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése a fej-nyaki daganatok sebészetében

Míg a lézerműtétek hazai bevezetése lehetővé tette a „minimal invasive surgery” nagyszámú alkalmazását, az előrehaladott tumorok radikális eltávolításának alapvető feltétele volt a kiterjesztett csonkoló műtétek után létrejövő nagyméretű defektusok helyreállítása a lehető legkisebb funkcionális és esztétikai deficitel.

A myocutan lebenyek megjelenése előtt a kiterjedt fej-nyaki defektusok rekonstrukciójára a defektusok környezetéből vett, és a defektusokba forgatott nagyméretű bőrlebenyeket vagy hengerlebenyeket használtunk (240., 241., 242., 243., 244., 245., 246., 247., 248.). Mivel a bőrlebenyek vérellátása hálózatos (random) volt, a lebenyek alapját a kellő lebenyhosszúság elérése érdekében szélesen kellett preparálni. A vérellátás – következésképpen a lebeny életképessége – a beépülés és a sebgyógyulás bizonytalan maradt. A lebenyek mérete (akár 16x22 cm) megfelelő volt, ugyanakkor a széles alap nehézkessé tette a lebenyek defektusba forgatását, gyakori volt a sarokképződés (amelyet második ülésben kellett korrigálni), megtörés és vongálás, amely rontotta a lebeny vérellátását. A tömeges lebenyek kontúr- és szövettöbbletet, következményes funkcionális és esztétikai deficitet okoztak, ugyanakkor kisebb, de primer sebzésra nem alkalmas, vagy rejtettebb elhelyezkedésű, térben bonyolult lokalizációjú (tonsillolingualis terület, hátsó garatfal, nyelvgyök, szájpád, stb.) defektusok zárására alkalmatlanok voltak. Alkalmazási területük, főleg a kültakaró és a szájüregi-pharyngocutan sipolyok második ülésben végzett zárására korlátozódott. Bár a hengerlebenyek vérellátása lényegesen jobb volt, és így a vérellátás elégtelenségéből származó szövődmények aránya lényegesen kisebbnek bizonyult, a nagy bőrlebenyeknél (homlok-, masztoideoccipitális, cervicopectoralis-, deltoideopectoralis) leírt hátrányok, továbbá a sok ülésben végzett, fél évet, évet igénylő preparálás és vándoroltatás miatt csak speciális körülmények együttes létezése esetén lehetett őket alkalmazni. Ezeket a több évtizedig alkalmazott lebenyeket, teljesen kiszorították a gyakorlatból az 1970-es évek végén leírt, 1980-as években bevezetett myocutan lebenyek.

A nyelezett latissimus dorsi, pectoralis major, trapezius és masztoideus myocutan lebenyek új korszakot nyitottak a fej-nyak rekonstrukciós sebészetében (249., 250., 251., 252., 253., 254., 255.). Centrális, jól fejlett artériájuk és a kíséző véna kiváló vérellátást biztosít. Így a lebenyek életképessége nagyon jó, alkalmazásuk rendkívül biztonságos. Preparálásuk

során egy blokkban emeljük fel a lebeny nevét adó izmot a fölötte elhelyezkedő subcutan szövetekkel és bőrrel, továbbá az őket ellátó, az izomban futó centrális artériával és vénával együtt. Közülük az Ariyan által 1979-ben leírt m. pectoralis major (249.) és a Quillen által 1978-ban leírt m. latissimus dorsi (255.) myocutan lebeny bizonyult leguniverzálisabbnak. Mi – a donor és akceptor terület közötti egyszerűbb preparálás és mobilizálás, a lebeny méreteinek tetszőleges megválasztása, továbbá a távolabbi területekre való mobilizálása miatt a PM lebeny módosított formáját alkalmazzuk gyakrabban.

Az Ariyan-féle lebeny rendkívüli előnye a kiváló vérellátás és az ebből fakadó előnyök (jó túlélés, beépülés még rossz vérellátású akceptor területen is, jó sebgyógyulási viszonyok), továbbá az, hogy a zygomaticus ív magasságáig – kivéve a hypo-mesopharynx hátsó falát és a szájpadot – a legtöbb fej-nyaki defektus rekonstrukciójára alkalmas egy ülésben. Hátránya azonban tömegessége, nehéz forgathatósága. Bár sarokképződés itt is gyakran előfordul, az ellátó ereket a PM izomrostjai megvédik a megtöretéstől és vongálódástól.

Az Ariyan-lebeny tömegessége okozta hátrányok elkerülése érdekében módosítottam a lebeny preparálását úgy, hogy a PM lebenyt ellátó a. és v. thoracoacromialis pontos lefutásának angiográfiás meghatározása (32., 256.) után, az ellátó erek körül, ezek védelmére, csak mintegy 3 cm széles izomnyelet, és a nagy mellizmot fedő kültakaróból csak a defektus méretével megegyező bőrszigetet preparáltunk. Az általam leírt PM myocutan szigetlebenyt (28.) felhasználtam a szájfenék, mandibula, nyelv, nyelvgyök, tonsillolinguális terület, az orr- és algarat laterális fala, illetve az algarat és gégeeltávolítás nagyméretű szövethiányai, továbbá pharyngocutan sipolyok zárására (4., 28., 257., 258., 259., 260., 261.). Az első 50 beteg műtéteinek tapasztalatai képezték kandidátusi értekezésem (1986.) témáját (30.).

A PM myocutan szigetlebeny további előnye, hogy a nagy mellizom legtöbb rostja in loco marad, az izom funkcióját meg lehet őrizni. A nagy mellizomból preparált ellátó ereket védő gracilis izomnyél a kompresszió, a megtöretés, vongálás veszélye nélkül, könnyen forgatható, akár a kulcscsont és a nagy mellizom caudalis – majdnem haránt irányban futó rostjai között képzett alagúton a nyakra, illetve a mandibula alatt a szájüregbe vagy a garatba mobilizálható. Az izomnyél hosszúsága lehetővé teszi bármilyen lokalizációjú, a szabadon választott bőrsziget nagysága pedig bármilyen kiterjedésű külső vagy belső felszín érintő defektus helyreállítását a zygomaticus ív, illetve a szájpad magasságáig (30., 31., 32., 33., 34.).

A PM szigetlebeny izomnyele gracilis, 3x1 cm-es izomrostkötegeire szükség van az ellátó erek védelmére. Bár ezt a nyélátmérőt nem lehet hasonlítani az Ariyan-lebeny teljes nagy mellizomból álló tömeges izom nyeléhez, még ez a méret is okozhat – elsősorban a donor és akceptor terület közötti képleteken – nem kívánt szövettöbbletet, következményes kontúrtöbblettel, a beszéd, nyelés, hangképzés kisebb-nagyobb zavarával, esztétikai deficittel. Bár ezt a rekonstrukciós módszert alapvetőnek tartjuk, és 1981 óta 150 (a kandidátúra lezárása után 100) esetben alkalmazzuk, a szövettöbblet által speciális körülmények között okozott hátrányok elkerülése érdekében más, hazánkban előttünk nem alkalmazott módszereket vezettünk be(31.).

A tonsillolinguális és a környező terület nagyméretű defektusait kiváló funkcionális eredménnyel lehet zárni az általunk kidolgozott PM myocutan

szigetlebennyel. Direkt varratsorral nem zárható, ritka, kisebb, mélybe nem terjedő hátsó szájúregi, száj-orrgarati szövethiányok pótlásakor azonban alkalmazásuk után gyakori volt a szövettöbblet. Ennek elkerülése céljából alkalmaztuk hazánkban először a közvetlen szomszédságból vett buccalis lebenyeket, amelyeket a defektus közvetlen környezetében, a defektus szélességének, hosszúságának és mélységének megfelelően preparáltunk, és forgattunk a szövethiányba. A lebeny abban különbözik az irodalomban leírt masseter-bucca (262., 263., 264., 265.) transzpozíciós lebenytől, hogy mi a preparálás során megkíméljük a m. masseter rostjait abból a célból, hogy a lebeny karcsúbb és könnyebben mobilizálható legyen. A lebeny méretei lehetővé tették az akceptor terület varratokkal való egyesítését. A lebeny random vérellátása és életképessége –a m. masseter rostjainak hiányában is – jó, a sebgyógyulás zavarmentes, alkalmazása után a mesopharynxot szinte anatómiai pontossággal lehet helyreállítani. **(21. ábra)** Ennek a csekély megterhelést jelentő műtétnak a funkcionális eredménye (beszéd, rágás, nyelés, légzés) kiváló (31., 77., 78.).

A nagyobb méretű elülső-középső harmad szájfenei, ill. nyelvre is terjedő defektusokat kiváló eredménnyel lehetett pótolni az általunk módosított PM szigetlebennyel. Direkt nem vagy jelentős torzulás árán zárható, ritka, kisebb szövethiányok pótlásakor azonban a PM lebeny gyakran szövettöbbletet okozott. Mivel ezekre a területekre a buccalis lebenyt nem vagy csak feszüléssel, illetve a fogínyen való átbuktatással lehetett volna zárni, - annak minden következményével –, bevezettük hazánkban először a nasolabialis lebenyeket (266., 267., 268.). A lebeny kiváló vérellátású, életképessége jó, biztonságosan lehet alkalmazni 5x3x1–2 cm-t nem meghaladó méretű szájfenei, szájfenei-nyelv szövethiányok pótlására a műtéti megterhelés csekély. Zavartalan sebgyógyulás után az esztétikai és funkcionális eredmény az arcon és a szájúregben restitutio ad integrum **(22. ábra)**. Ennek megfelelően a beszéd, rágás, nyelés, légzés nem változik.

A hátsó fali garatrákokat szinte soha sem lehet olyan korai stádiumban diagnosztizálni, hogy a tumor kiirtása utáni defektus széleit direkt módon egyesíteni lehessen. Előrehaladottabb állapotban pedig: vagy irrezekábilisnek minősítették, s legtöbbször (palliatív célú) sugárkezelést végeztek, vagy (körülírt hátsó fali defektus rekonstrukciójára alkalmas módszer hiányában) körkörös garat-nyelőcsőbemenet rezekció és teljes gégeeltávolítás jött szóba. Ez utóbbi esetben tracheostoma-képzés után – együlésben – csak lumenes hasüregi szervek érnyeles transzpozíciója (269., 270.), vagy mikrovaszkuláris anasztomózissal végzett szabad transzplantációja (271.) segítségével vagy myocutan lebenyek csövesítésével lehetett volna a defektust helyreállítani. Az első két említett műtét rendkívül megterhelő, komoly sebészi felkészültséget és gyakorlott teamet igényel. Csak a műtét mortalitása kb. 20% (272.). Ezen túlmenően – mivel a hasüregi szervek besugárzásra érzékenyek (273.) – a kombinált onkoterápia egyik lényeges komponensét nem alkalmazhatjuk (30.), így az onkológiai eredményesség nem közelíti meg a lehetségest. Az egyébként ép gége teljes eltávolítása funkcionális, esztétikai, pszichológiai és társadalmi hátrányt okoz a betegeknek. A fenti okok miatt ezt a műtéti típust hátsó garatfali rákok kezelésére egyáltalán nem alkalmazzák, laryngo-pharyngealis tumorlokalizáció esetén is ritka (274.). A Quillen-féle latissimus dorsi (255.) és az Ariyan által leírt (249.) pectoralis major myocutan lebenyek az eredeti leírás

szerint preparálva – nagy bőrfelszínük és rugalmasságuk révén – szintén alkalmasak körkörös garatrekonstrukcióra, hátsó fali körülírt kisebb defektusok helyreállítására azonban nem (79.). A PM myocutan lebeny általunk leírt variációjának (30.) egyik előnye, hogy a lebeny bőrszigetének és izomnyele vastagságának mértéke viszonylag tág határok között változtatható. Ez tette lehetővé, hogy a hátsó fali garatrákot radikálisan operálhassuk meg a gége megtartása mellett, mivel a tumor kiirtása után keletkezett defektust – a vele megegyező nagyságúra kiképzett – PM izomnyelű bőrsziget lebeny bőrszigetének felhasználásával helyre lehetett állítani. Így a felső tápcsatorna folytonosságának helyreállítása révén a nyelés akadálytalan, a hangképzés változatlan. Egyszóval a gyógyulási eredmény kiváló. Emellett komplex onkoterápiát – sugárkezelést is – alkalmazhatunk (31., 33., 79., 80., 81.).

Azoknál a nagykiterjedésű, felszínes szájüregi, szájfenék-, gingiva-, bucca-, garat- (orr, nyelv és algarat elülső-lateralis-hátsófal) és bőrdefektusoknál, ahol a PM-myocutan szigetlebeny jelentős szövettöbbletet és/vagy esztétikai és funkció deficitet okoz, a bucca és nasolobialis lebeny, bár mélysége megfelelő, felszíne azonban kisebb a szövethiánynál, vagy túl távolra kellene mobilizálni, a defektusok mélységének jobban megfelelő alkarról preparált és mikrovaskuláris anasztomózzal szabadon transzponált ún. kínai fasciocutan lebenyt (90., 91., 92.) alkalmaztunk, ha a beteg műtéti teherbíró képessége megfelelő volt.

A mikrosebészeti eszközök és a technika fejlődése lehetővé tette a fejn-yaki régióban is az érneles szabadlebenyek alkalmazását. Kínában alkalmazták először igen jó eredménnyel az a. radialisra nyelezett alkarlebenyt szájüregi lágyrészhiányok pótlására (90., 91., 92., 93+.), Magyarországon pedig arc- és nyaki bőrdefektus pótlására. Az összes többi lokalizációban (szájüregi és garati szövethiány) először munkacsoportunk használta a '90-es évek elején (31., 81.). Az alkarlebeny viszonylag kiváló vérellátású igénytelen fasciocutan lebeny (275.). A lebenyt az a. radialisra és az őt kísérő vénákra, valamint az a. cephalica erős ágára nyelezzük. A keringés ilyen kaliberű erekkel tökéletes. Nagy előny, hogy az a. radialis átmérője a legtöbb esetben az a. carotis externa valamelyik ágáéval megegyezik (a. facialis, a. lingualis, a. thyroidea superior), a vénás anasztomózis is end to end technikával kivitelezhető.

A lebeny mérete akár 10x15 cm-es is lehet, az érnél is viszonylag hosszú. A nagy felszínű lebeny tömege is viszonylag kicsi, vékony, jól modellálható, akár ketté is hajtható. Csontos lebenyként is preparálható a radius egy szegmensét hozzávéve (radius lebeny). Ebben az esetben különösen fontos a mély vénás rendszer keringésének megőrzése, mert a periosteum vénás elvezetése ezen keresztül történik. Erre a legjobb módszer, ha a könyökhajlatban a felszínes és mély vénás rendszert összekapcsoló vena perforans cubitit gondosan kipreparáljuk. Ha a vénás érvarrat ettől az összeköttetéstől distalisan történik, egy véna megvarrásával biztosíthatjuk mindkét rendszer keringését. Az érvarratot mi mindig az artéria megvarrásával kezdjük, ezzel is csökkentve a hideg ischaemia időtartamát. A szabad alkarlebeny a szájüregben gyakorlatilag minden, nem nagy tömegű lágyrész pótlására alkalmas. Ideális módszer nagy felszínű, mélybe nem terjedő bucca, szájfenéki, tonsillolingualis régió (beleértve a lágy szájpadot is), nyelv- és akár körkörös garathiány pótlásra. Hosszú érnyele akkor is lehetővé teszi alkalmazását, ha csak a nyak másik oldalán találunk megfelelő befogadó ereket. Mivel azonban az ellátó erek a műtéti területen szabadon helyezkednek

el, fennáll a megtöretés, vongálódás és kompresszió következképpen a lebenyelhalás veszélye (276.). A mikrovaszkuláris anasztomózis bizonytalansága mellett ez a – PM szigetlebenynél – gyakoribb necrosis magyarázata. Hemiglossectomiánál nagyobb defektus esetén nem a legjobb választás, mert komoly nyelési probléma maradhat vissza. Ilyen esetben a PM myocutan lebenyt jobb alkalmazni (31.). Azoknál a betegeknél is gond lehet az alkarlebeny alkalmazásával, akik korábban intravénás kemoterápiás kezelést kaptak. A következményes phlebitis a felszínes vénás rendszerben elzáródásokat okozhat, az a. radialist kísérő mélyvénás rendszer kompenzációja bizonytalan. Hátránya ennek a megoldásnak, hogy a műteti idő még gyakorlott műteti team esetében is átlagosan 9,5 óra, ezért csak relatíve jó állapotú betegek esetében javasolt ez a beavatkozás. Hátránya, hogy a donor hely gyakran rosszul gyógyul, a n. radialis ellátási területén gyakran hypaesthesia alakul ki. Rossz általános állapotú betegeknél a jelentős műteti megterhelés miatt alkalmazását gondosan mérlegelni kell.

Az előrehaladott nyelv-szájfenéki-tonsillolinguális tumorok gyakran terjednek a mandibulára. Ebben az esetben az állcsontot is meg kell rezekálni. A lágyrészek és az állcsont defektusát saját PM bőrsziget-lebennyel helyre lehet állítani, kisfokú esztétikai és jelentősebb funkcionális deficittel. Az esztétikai deficit az állcsont testének eltávolítása után észlelhető, a szöglet és/vagy a felszálló szár rekonstrukciója után kevésbé. A helyreállításra használt myocutan lebeny bőrszigete nem teljesen rugalmas, a szilárd ételek rágásához szükséges ellenállásra csak részben képes. Az állcsont rezekciós végei rágáskor a beépített bőrsziget körül elmozdulhat. A betegek beszéde legtöbbször elmosódott, de a nyelés ritkán nehezített. Ezeknek a hátrányoknak a leküzdésére corpus mandibulae eltávolítása után az 1980-as évek elején Intézetünkben akrilát, illetve szilikon protéziseket használtunk. A protézist az eltávolított állcsonttest ívének és méreteinek megfelelően alakítottuk ki, és a csont rezekciós végeihez lemezzel rögzítettük úgy, hogy a protézist áthidaló, annak ívét követő lemezt a csonthoz és a lemezhez is egyaránt csavarokkal rögzítettük. A lágyrészpótlásra használt PM lebeny bőrszigetét a protézis alatt vezettük a szájüregbe, és a nyelv-szájfenék-mentum lágyrészeivel varrtuk össze a rezekció vonalában, miközben fedtük a protézist. A rágáskor fellépő akár 90 kg-os csavaró erő hatására azonban az akrilátprotézisek jelentős része elpattant, az épen maradtak és a szilikonprotézisek rögzítőcsavarjai meglazultak. Így egy éven belül az összes műanyag protézist el kellett távolítani (66.).

Így kerültek látótérbe a csontkomponenst tartalmazó kompozit lebenyek. A LD, PM, TR osteocutan és osteomyocutan lebenyek nagy előnye, hogy megegyező szövettel pótolják a csonthiányt. A traszpozíciós – csontot is tartalmazó – nyeles sziget lebenyek ezen túlmenően rendelkeznek a bőrlebenyek és a myocutan lebenyek ismertett előnyeivel és hátrányaival. Értékelésüknél ezen kívül a csontkomponens vérellátását, életképességét és beépülésének lehetőségét kell figyelembe venni. A legtöbb összetett lebeny csontkomponensének domináns ellátó erei nem ugyanazok, mint a lebeny többi részének fő ellátó erei, például a PM osteomyocutan lebeny csontszegmentje az a. mamma interna rendszeréből, a myocutan rész az a. axillaris rendszeréből kapja vérellátását (277.). A különböző érrendszerek végágai anasztomózisokat képeznek egymással, a csontkomponens kiképzésekor azonban a csont domináns vérellátása megszűnhet, és a csont életképessége a

továbbiakban a lágyrészek vérellátásának és a legtöbbször rossz keringési viszonyok között lévő biztosan nem steril, esetleg fertőzött, esetenként besugárzott befogadó területnek és a néhány hét alatt kialakuló új keringési viszonyoknak a függvénye (278.). Tulajdonképpen PM lebeny és a csont szabad transzplantációjáról kellene beszélni (279.). További probléma a csonttranszplantátum stabil rögzítésekor fellépő feszülés, vongálódás, amely a lebenyhez laza lágyrészekkel kapcsolódó csont periostealis anasztomizáló kisebb ereinek megfeszülését, mikrocirkulációs zavarát, sőt esetleg a csont leszakadását eredményezheti (279., 280.). A gyengébb vérellátású csonttranszplantátum oszteoszintézise nem mindig olyan megbízható, mint a törtvégek rögzítése esetén. A reszorpció, szuperinfekció veszélye jelentős. A csonttranszplantátum íve nem mindig felel meg a rezekált mandibula ívének. (Ez alól a megválasztott esetekben használható trapesius osteomyocutan lebeny a kivétel.) Emiatt a hátrányok miatt az osteocutan, osteomyocutan lebenyek alkalmazása nem vált rutin eljárássá, bár az utóbbi vitalitása a csont- és izomkomponens közös mesodermális eredete miatt jobb (281.). A legtöbb szerző (280.) tapasztalatai kedvezőtlenek. A lebenyt kedvezően értékelő néhány szerző csak szórványos alkalmazásról számol be (282., 283.). Miután a PM, LD, TR oszteomyocután lebenyek csontkomponensének vérellátása bizonytalan, eltekintettünk alkalmazásuktól. A szervezet számos egyéb csontja is alkalmas lenne mandibulapótlásra. A fibula azonban méreténél, alakjánál, formázhatóságánál fogva esztétikai és funkcionális szempontból a legkedvezőbb választás (284., 285., 286.).

A fenti megfontolások miatt esett végleges választásunk a mikrovaszkuláris anasztomózzal transzponált fibula osteoseptocutan lebenyekre (81., 82.) annak ellenére, hogy a lebeny részleges vagy teljes necrosis esetén (13%) funkcionális és életmódbeli hátrányok alakultak ki. Az oszteoseptocutan fibulalebeny nagyméretű csont, és emellett kisebb lágyrészhányok pótlására ideális. A fibula vérellátását adó a. peronea szegmentálisan látja el a csontot. A periosztealis rendszer domináns az endossealissal szemben. A szegmentális vérellátás teszi lehetővé, hogy többszörös osteotomia után a distalis csontrészek keringése is viszonylag jó maradjon. A csontoló műtétek következményeit megfelelő funkcionális és esztétikai eredménnyel lehet korrigálni, a posztoperatív sugárkezelés minden további nélkül elvégezhető (82.).

Az objektív vizsgálatok és a betegek szubjektív véleménye egyértelműen jelezte, hogy a lebenyek alkalmazása esetén a funkcionális rehabilitációt az esetek nagyobb részében sikerült megoldani, az esztétikai eredmények kiválóak (24.). A műtéti rutin kialakulásával párhuzamosan csökkent a lebenynecrosisok aránya, így az összes rekonstrukcióra vonatkozó 82%-os komplikációmentes gyógyulási arányt a kezdeti műtétek rontották le.

A jelentős műtéti megterhelés miatt alkalmazásukat mérlegelni kell.

4. Fej-nyaki daganatok sugárterápiás kezelésének újabb lehetőségei (40., 41.)

4.1. Prognosztikai faktorok elemzése és „salvage” műtét a nyelvgyökrák definitív sugárkezelése után (115.)

A definitív sugárkezelés – egyedül vagy concomitans kemoterápiával –, megalapozott primer kezelése a lokálisan előrehaladott (III/IV. stádium) fej-nyak ráknak (38., 43., 44., 288., 289., 290., 291., 292.). A sugárkezelés után visszamaradt operábilis daganatot vagy a követés során kialakult lokoregionális recidívát kezeljük műtéttel (43., 46., 287., 288., 293.). A mi sorozatunkban a betegek 65%-nál a daganat a besugárzás hatására lokoregionálisan teljesen visszafejlődött. A sugárkezelés után visszamaradt daganat több mint hétszeresére emelte a daganatspecifikus elhalálozás kockázatát. Pletcher és mtsai 45 nyelvgyökrákos beteget kezeltek egyedül besugárzással, és a teljes daganatos regresszió aránya 56% volt. A sugárkezelés után visszamaradt daganat rontotta a betegek túlélési esélyét, közülük csak a „salvage” műtéttel kezeltek maradtak életben hosszabb ideig (291.). Az egyik taxánra alapozott concomitans kemoradioterápiás 2. fázisú klinikai vizsgálatban (összesen 44 beteg, ebből 12 nyelvgyökrák) az értékelhető betegek (n=42) 48%-nál érték el teljes daganatos regressziót. A betegek indukciós kemoterápiát is kaptak, és az erre adott válasz mértéke szignifikánsan befolyásolta a teljes túlélést (292.). Egy másik taxánra alapozott kemoradioterápiás 2. fázisú klinikai vizsgálatban (összesen 53 beteg, ebből 33 nyelvgyökrák) a klinikailag teljes válasz aránya nagyon magas, 90% volt (290.). A „Southwest Oncology Group” klinikai vizsgálatában (összesen 59 beteg, 37 nyelvgyök és 22 hypopharynx rák), concomitans ciszplatinra alapozott kemoradioterápia után a klinikai vagy szövettanilag teljes daganatos regresszió aránya 69 és 54% volt, azonos sorrendben (43.).

Anyagunkban 57 betegnek (61%) volt reziduális daganata a besugárzás után, vagy alakult ki lokoregionális recidívája a követés során. Fej-nyak rákban az operábilis lokoregionális recidíva legeredményesebben műtéttel kezelhető (46.). Betegeink közül 18-nál (32%) történt „salvage” műtét. A lokoregionálisan nem kontrollált betegeknél a „salvage” műtét elmaradása, bármilyen ok miatt is, hétszeresére emelte a daganatspecifikus elhalálozás kockázatát. Közülük egy sem érte meg az öt évet. A „salvage” műtét utáni 5 éves daganatspecifikus túlélés 41% volt. Az Aarhus University Hospital anyagában a betegek 30%-ánál lehetett a „salvage” műtétet elvégezni, és 24 kezelés (46%) sikeres volt (294.). A „salvage” műtét keresztülvihetősége függ a lokoregionális daganat kiterjedésétől (a szomszédos szervek infiltrációja) és a beteg általános állapotától. Betegeinknél a műtét elmaradásának az oka 31%-ban a nem rezekábilis elváltozás és 39%-ban a gyenge általános állapot (belgyógyászati betegségek miatti ellenjavallat) volt. Ritkán kerülhetett sor műtetre (n=4), ha a daganat lokálisan és regionálisan is progrediált (n=30). Taussky és mtsai tanulmányában a nem kontrollált fej-nyak rákos betegek 23%-nál (17/75) történt műtét. A műtét elmaradásának leggyakoribb oka a kiterjedt betegség (43%) és a gyenge általános állapot (30%) volt (287.). Szájgarat rákoknál általában a visszaeső betegek 30%-a alkalmas „salvage” műtetre. A fej-nyak rákos betegek gyakran rosszul tápláltak és az ellenőrzést is elhanyagolják, így a recidíva korai felismerésének lehetősége kicsi (287., 294., 295.).

A távoli áttét nem túl gyakori fej-nyak rákos betegeknél. Szájgaratrákoknál a betegek kb. 10%-a hal meg távoli daganatos szóródás miatt (46., 289., 294.). A mi anyagunkban csak a betegek 5%-nál alakult ki távoli áttét, és a betegek döntő többsége a lokoregionális daganatos progresszió miatt halt meg. A lokoregionálisan kontrollált betegek túlélési aránya kitűnő volt, 5 évnél 88%.

Tanulmányunkban az előrehaladott nyirokcsomóstátusz (N2-3), a magas hisztológiai grade és a definitív sugárkezelés után visszamaradt daganat szignifikánsan növelték a daganatspecifikus elhalálozás kockázatát. Mind a három faktor multivariációs elemzésben is független prediktora maradt a túlélésnek. Ezek a faktorok más tanulmányokban is szignifikáns faktorai voltak a daganatspecifikus túlélésnek (294., 296., 297.). Ellentmondásos, hogy Krakoyun-Celik és mtsai tanulmányában (297.) a túlélést sem a primer tumor, sem a regionális áttét kiterjedése nem befolyásolta. Az Aarhus University Hospital anyagában a betegek neme is független prediktora volt a túlélésnek (294.). Betegeinknél egyváltozós elemzésekor egy nem szignifikáns tendencia volt megfigyelhető a túlélésben a nőbetegek javára ($p=0,0526$). A University Hospital of Erlangen vizsgálatában a száj-szájgarat rákoknál a daganat kiterjedése és differenciáltsága mellett a hemoglobinszint is szignifikáns hatással volt a túlélésre (298.).

Taussky és mtsai részletesen elemzik a „salvage” műtét utáni szövődeményeket, melyet a betegek 76%-nál észleltek (287.). Betegeink közül 14-nél (78%) fordult elő komplikáció. Leggyakoribb volt az elhúzódó sebgyógyulás az előzetesen adott nagy dózisú sugárkezelés következményeként. A besugárzás sebgyógyulást késleltető hatása ismert.

A nyelvgyökrákok döntő többsége lokoregionálisan előrehaladott (III-IV. stádium) állapotban kerül felismerésre. Definitív sugárkezeléssel a betegek többségénél a csonkoló műtét elkerülhető, a teljes daganatos regresszió aránya 64% volt. A daganat teljes visszafejlődése után az 5 éves daganatspecifikus túlélés 63% volt. A besugárzás után visszamaradt lokoregionális daganat független negatív prediktora a túlélésnek, és a daganatos elhalálozás kockázatát több mint hétszeresére növeli. A lokoregionálisan nem tünetmentes (besugárzás utáni reziduum vagy recidíva) betegek kb. egyharmadánál végezhető „salvage” műtét. Műtéttel a betegek egy része megmenthető, a műtét utáni 5 éves túlélés 41% volt. A nem operált (főleg az irresecabilis recidíva és a belgyógyászati ellenjavallat miatt) betegeknél a 2-éves túlélés csak 10% volt. A betegség korai felismerése és a sugárkezelés kombinálása hatékony kemoterápiás szerekkel javíthatja az eredményeket.

4.2. Sugárkezelés hatására létrejött érdenzítés-változás a terápia eredményességének prediktora mesopharynxrák esetében (116.)

A daganatok növekedésének elengedhetetlen feltétele azok érellátása (299., 300.). Ennek megfelelően a vaszkularitást számos daganatfélésegből prognosztikai tényezőként tartják számon (301.). Kimutatták, hogy az MVD összefüggést mutathat a daganat kiterjedésével, a terápiás válasszal vagy a túléléssel (302., 303., 304., 305., 306., 307.). Mindamellet a vaszkuláris denzítés az idő folyamán változhat is. A daganatok gyors fejlődésével párhuzamosan az elmaradó érújdonképződés miatt mintegy „felhígulva” az MVD csökkenhet, de a daganat angiogenetikus fenotípusa is megváltozhat, és ez is a vaszkularitás változásához vezethet. Továbbá, a különböző kezelések

hatására is jelentősen változhat a daganatok érellátása. Ezeknek a hatásoknak prognosztikai vagy prediktív jelentősége is lehet. Tanulmányunkban szájgaratrákos betegek daganatának MVD-értékeit vizsgálatuk a sugárkezelés előtt és után (20 Gy-nél, két hét kezelés után). Azt találtuk, hogy a kiindulási MVD és a daganat kiterjedése között nincs kapcsolat. A kezelés előtti MVD és a fej-nyaki daganatok progressziója közötti összefüggés megítélése ellentmondásos az irodalomban. Gasparini (308.) egyenes összefüggést talált a kezelés előtti MVD és a fej-nyaki daganatok nyirokcsomó- és távoli áttétei között, míg Ravi (309.), Dray (311.) és Gleich (310.) nem talált semmilyen kapcsolatot. Egy korábbi vizsgálatunkban mi is úgy találtuk, hogy a vaszkularizáció nem kritikus tényező a gége- és algaratdaganatok progressziójában mutatkozó különbségek tekintetében (312.). Ugyanakkor a vaszkularizáció esetleg számos mechanizmus révén befolyásolhatja a terápiás választ és túlélést. Lehetséges, hogy a gazdagon vaszkularizált daganatok jobban oxigenizáltak, a kemoterápiás szerek is jobban eljutnak a daganatsejtekig, tehát jobban reagálnak a kezelésekre. Ezzel szemben elképzelhető, hogy a dús érhalózat miatt könnyebben disszeminálódnak, ami jelentősen befolyásolhatja a prognózist. Ez az ellentmondás jól tükröződik a szakirodalomban is. Egyes szerzők nem találtak összefüggést az MVD, a terápiás válasz és a túlélés között (308., 310., 311., 313., 314.). Mások kimutatták, hogy a magas MVD kedvezőbb válaszarányjal és túléléssel jár (308., 309., 315.), megint mások ennek pont az ellenkezőjét találták (319.). Giatromanolaki és munkatársai pedig arra a következtetésre jutottak, hogy sem a magas, sem az alacsony, hanem az intermediér MVD-érték a jó prognózis jele (318.). Ezen adatok alapján ki lehet jelenteni, hogy a fej-nyaki daganatok kezelés előtti mikrovaszkuláris denzitásának prognosztikai értéke bizonytalan. Nemrég Kaanders azt javasolta, hogy az MVD-vel szemben a teljes tumor vaszkuláris denzitása (VD) hatékonyabb prediktív faktor, azonban tanulmányukban csak a lokoregionális kontrollal találtak összefüggést, a túléléssel nem (319.).

A besugárzás erekre gyakorolt és antiangiogén hatását már számos kísérleti modellben vizsgálták (320., 321., 322., 323.). Nemrég Garcia-Barros arról számolt be egy in vivo preklinikai modell kapcsán, hogy a bélhámsejtek sugárterápiára adott választát elsősorban nem a klonogén sejtek pusztulása, hanem az endothelsejtek apoptózisa alakítja ki (324.). Vizsgálatunkban mi is a besugárzás vaszkularitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Azt találtuk, hogy a sugárkezelés hatására (20 Gy után) létrejött alacsony MVD szignifikáns összefüggést mutat a kedvezőbb terápiás válasszal és a túléléssel is. Eredményeinket támogatja Kourkourakis korábbi megfigyelése, mely szerint azon daganatok prognózisa rosszabb, melyek a kezelése során megőrzik angiogenetikus potenciáljukat (325.). A különféle kezelésekre létrejött MVD-változásokról már közöltek megfigyeléseket, mint például tamoxifennel kezelt méhnyakrákok, illetve kemoterápiás kezeléssel ellátott fej-nyaki daganatok esetében (326., 327.). Érdekes módon a fej-nyaki daganatok kemoterápiája során az MVD-csökkenés rövidebb túléléssel járt együtt. Eredményeink jelentősége abban rejlik, hogy klinikai körülmények között, prospektív tanulmány keretében tudtuk alátámasztani, hogy a sugárzás endothelsejtek elleni hatásának komoly szerepe lehet a daganatellenes sugárhatás létrejöttében. További fontos eredmény, hogy a kezelés korai szakaszában kimutatható, hogy melyek azok a daganatok, melyek nem reagálnak kellőképpen a besugárzásra,

így ezen esetekben nagyobb sikerrel kecsegtető, aktívabb kezelési formát lehet választani, és ezzel a terápiás eredmények javíthatók. Ennek bizonyítására további, jóval több beteget felölelő vizsgálatok elvégzésre van szükség.

5. Fej-nyaki daganatok immunterápiájának kidolgozása (54., 117.)

Egy korábbi hasonló vizsgálatban, ahol alacsonyabb dózisú Multikine kezelést alkalmaztak, hetente 3-szor két héten át klinikailag detektálható objektív választ nem észleltek. Ugyanakkor a patológiai vizsgálat a CD4+ T-sejtek intratumorális infiltrációját és a tumorszövetben a kötőszövet felszaporodását detektálta. A jelenlegi magas dózisú 800 IU/nap Multikine kezelés hatására 42%-os teljes válaszadási arány alakult ki a szájüregi rákos betegek körében, amelyből 21% objektív válasznak volt tekinthető, és ebben két komplett patológiai válasz is kialakult. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a szájüregi rákos betegek egy részében igen hatékonyan lehet stimulálni az immunrendszert, amelynek eredménye jól mérhető antitumorális hatás. A részletes patológiai, immunológiai elemzés kimutatta, hogy ennek hátterében a kezelés hatására létrejövő intra- és peritumorális T-sejt-infiltráció változása áll, amely a nem kezelt csoportban döntően immunszuppresszív állapotot mutat döntően, amely a kezelt csoportban szignifikánsan megváltozik. A T-sejtek közül dominálóvá váltak az T-helper CD4+ sejtek, míg a szuppresszor funkcióval is bíró CD8 sejtek aránya jelentősen lecsökkent. A vizsgálat érdekessége, hogy ezen eltérések a reszponder- és nemreszponder csoportban egyaránt megjelentek, bár kifejezettebbek voltak a reszpondercsoportban.

Mindezek alapján felmerül az a kérdés is, hogy a betegeket lehet-e specifikusan szelektálni erre az immunterápiára. Jelen eredményeink alapján nagyon nehéz megmondani, hogy melyek azok a betegek, akik potenciálisan jobb válaszadásra predesztináltak. Az elvégzett vizsgálatok alapján a daganatszövet MHC-II-expressziója egy lehetséges ilyen marker lehet. A szájüregi rákban a magas dózisú Multikine kezelés hatására adott igen kedvező és nagyfokú terápiás válasz lehetővé tette, hogy a gyártó cég egy nagy multicentrikus fázis-III vizsgálatot kezdeményezzen, amelynek megkezdésére az FDA az engedélyt már megadta.

6. A fej-nyaki daganatok progressziója

6.1. Genetikai markervizsgálatok fej-nyak daganatokban (97.)

A daganatok kifejlődésének egyik fontos eleme a genetikai instabilitás kialakulása. A genom stabilitásának fenntartásában a p53 tumorszuppresszor gén és a DNS javításában résztvevő DNS mismatch repair gének (MMR gének) lényegi szerepet játszanak. Környezeti karcinogének hatására (pl. dohányzás) ezen gének inaktiválódnak, amely végső soron genetikai instabilitáshoz, malignus transzformációhoz vezet.

Előzetes vizsgálatok szerint a fej-nyaki rákok 34–67%-ában mutattak ki p53 mutációt (328.). A fej-nyaki daganatok dysplasiás lézióiban is észlelhető p53 mutáció, jelenléte a malignus daganat kialakulásának veszélyét jelzi (329., 330.). Sőt p53 mutációt a tumor melletti ép nyálkahártyában és a tumortól távolabb eső ép szövetben is detektáltak (331.).

Vizsgálatainkban a p53 mutáció jelenlétét a gén 5., 7., 8. exonjaiban vizsgáltuk PCR-SSCP módszerrel. Megállapítottuk, hogy a p53 mutáció 152 tumoros minta 37,5%-ában van jelen. A vizsgálati periódus alatt 27 betegben recidíva alakult ki. A recidívát adó primer tumorok 74%-ában (20/27) p53 mutációt lehetett azonosítani. Eredményeink arra utalnak, hogy a p53 mutáció jelenléte a recidívák kialakulását valószínűsíti. Hasonló eredményekről számoltak be előzetes vizsgálatokban is (332.). A p53 mutáció előfordulása vizsgálataink szerint független a nyirokcsomóstátustól.

Megállapítottuk, hogy a tumortól távol eső 152 ép nyálkahártyaminta 11,2%-ában (17/152) p53 mutáció észlelhető. A primer tumorban és az ép nyálkahártyában (1 eset kivételével) a p53 mutáció nem azonos exonban fordul elő. Eredményeink arra utalnak, hogy a tumortól távoli „ép” szövetben, a primer tumortól független másodlagos tumor alakulhat ki. Eredményeink alátámasztják a „field cancerization” hipotézist. Ezen feltételezés szerint a folyamatos karcinogén expozíció hatására az egész szájüreg premalignus állapotba kerülhet, és synchron vagy metachron multiplex tumorok alakulhatnak ki. Feltételezték, hogy a primer tumorból a szájüreg nyálkahártyájában kialakuló mikrometasztázisok formájában terjed el a tumoros infiltráció (333.). Ha ez a feltételezés korrekt, a szekunder tumorokban lévő p53 mutáció jellege a primer tumorokéval azonosságot mutatna. Eredményeink szerint a primer és szekunder tumorok p53 mutációja egymástól eltérő, poliklonális. Vizsgálatainkkal megegyező eredményekről számolnak be előzetes tanulmányok is (334.). A p53 mutáció vizsgálata fej-nyaki rákokban tehát előre jelzi a másodlagos tumorok kialakulásának és recidívák megjelenésének veszélyét. Ezen túlmenően alkalmas a daganat sugár- és kemorezisztenciájának predikciójára (335.). A p53 géntermék transzkripciósz faktorként ugyanis szabályozza az apoptózist gátló Bcl2 és apoptózist stimuláló Bax gének expresszióját (336.).

Az apoptózis gátlása kulcsszerepet játszik a daganatos transzformációban és az invazív növekedés megindulásában is. Ismeretes, hogy magas Bcl2-szint gátolja, magas Bax-szint azonban stimulálja az apoptózist. Bebizonyosodott az is, hogy a sejtek apoptózisképességét a Bcl2:Bax arány határozza meg. Mutáns p53 nem képes regulálni az apoptózist stimuláló Bax gén expressziót. Ezáltal a daganatok apoptózisképessége csekély, terápiás érzékenységük csökken. Előzetes vizsgálatok arra utalnak, hogy a fej-nyaki rák magas Bcl2 és alacsony Bax szintje rossz prognózissal társult (338.). Vizsgálataink szerint a metasztatizáló fej-nyaki rákban a Bcl2-szint szignifikánsan magasabb, mint az áttét nélküli daganatokban. Hasonló eredményekről számolnak be előzetes vizsgálatok is, amennyiben a Bcl2 overexpresszió a fej-nyaki rák nyirokcsomó-metasztázisaival társult (339.). Az áttétet adó fej-nyaki rák alacsony cadherin-E szinttel jellemezhető. A cadherin-E és Bcl2 expresszió azonban függetlenül regulálódik. A cadherin-E – catenin β metasztázis szuppresszor rendszer fontos szerepet játszik az epithelialis architektúra fenntartásában. A cadherin-E vagy a catenin β mutációs megváltozása, csökkent expressziója a sejtek közötti kapcsolatok fellazulásához, az invazív növekedés megindulásához vezet (340.). A cadherin-E szint vizsgálata a fej-nyaki rák prognosztikai markereként használható. Előzetes vizsgálatok is azt bizonyítják, hogy metasztatizáló fej-nyaki daganatokban a cadherin-E expresszió mértéke csökken (341.). A p53 gén mellett a genetikai stabilitást a DNS mismatch repair gének (MMR gének) biztosítják. Bebizonyosodott, hogy

ezen gének számos sporadikus tumorban (vastagbél, gyomor, endometrium) inaktiválódnak. Ezen túlmenően az egyik típusú örökletes vastagbél-daganat kialakulásában (Lynch-szindróma) oki tényezőként vesznek részt (342.). Vizsgálataink szerint a fej-nyaki rákok 25,6%-ában az MMR gén mutáció mutatható ki (17% hMLH1 + 8,6% hMSH2). Az MMR gének inaktiválása csökkent fehérjeszintet eredményez, amely a DNS károsodást kivédő funkció elvesztését eredményezi. Előzetes vizsgálatok arról számolnak be, hogy az alacsony hMLH1, hMSH6-szint a fej-nyak daganatok fokozott rizikóját eredményezheti (343.). Az MMR gének inaktiválódhatnak a promoter régiók hipermetilációjával is (344.). Vizsgálatainkban a tumorok 14%-ában a hMLH1 gén promoter régiójának hipermetilezettségét mutattuk ki. Hasonló vizsgálatokról előzetesen nem tudósítottak. A gén hipermetiláltsága csökkent expressziót eredményez, amely kemorezisztenciát és genetikai instabilitást eredményez. Az MMR gének inaktiválásának további következménye az, hogy a di- és trinukleotid mikroszatellita szekvenciákat tartalmazó génekben fokozott mértékben mutációk alakulnak ki. Ezek közé tartozik az E2F4 gén is, amely trinukleotid mikroszatellita (AGC) repeatet tartalmaz. Vizsgálataink szerint E2F4 mutációk a fej-nyaki rákos mintáink 21,4%-ában észleltünk. Előzetes vizsgálatok szerint gastrointestinalis tumorok 37–42%-ában észleltek E2F4 mutációt (345.). Vizsgálataink tudósítanak először arról, hogy E2F4 mutáció fej-nyaki rákokban is előfordul. Az E2F4 gén az E2F gén család egyik tagja, amely géncsalád a sejtprolifерációt szabályozó enzimek (timidin-kináz, timidin-szintáz) transzkripcióját regulálja. Az E2F gének vizsgálata fej-nyaki rákokban azért kiemelt jelentőségű, mivel mennyiségük a daganatok 5-fluorouracillal szembeni érzékenységet modulálhatják.

Vizsgálatainkban E2F1 overexpressziót észleltünk azon daganatokban, melyekben a p16 gén inaktiválódik és a ciklin-D expresszió fokozódik. Megállapítottuk, hogy ciklin-D és E2F1 expresszió mértéke a fej-nyaki rákok recidíváiban szignifikánsan magasabb, mint a recidívát nem adó daganatokban. Előzetes vizsgálatok alátámasztják eredményeinket, amely szerint a ciklin-D mennyisége megemelkedett mind metasztatizáló, mind recurrens daganatokban (346.).

Vizsgálatainkban a ciklin-D és E2F1 overexpresszió p16 down regulációval társult. P16 inaktiválás fej-nyaki daganatokban nagy gyakorisággal fordul elő. Az inaktiválás homozigóta delécióval vagy a p16 gén promoter régiójának hipermetilációja útján történhet (347.). Megállapítottuk, hogy a vizsgált fej-nyaki rákos minták 37%-ában a p16 gén promoter régiója hipermetilezett. Előzetes vizsgálatok szerint a p16 gén hipermetiláltságát a fej-nyaki rákok 43,4%-ában detektálták (348.). Bebizonyosodott az is, hogy a p16 inaktiválás a fej-nyaki daganatok kiújulásával pozitív korrelációt mutat (349.).

Vizsgálataink hozzájárulnak a fej-nyaki rákok metasztázis képzésének, recidívahajlamának, terápiás érzékenységének predikciójához ezáltal növelve a betegek gyógyulási esélyét.

6.2. Szexhormon-expresszió és prognosztikus jelentősége (99.)

A fej-nyaki rákok szexhormon-receptor expressziójának irodalma meglehetősen nagy, azonban ellentmondásos. A radioimmunoassay módszerekkel folytatott vizsgálatok többsége specifikus szexhormonkötő helyeket igazol fej-nyaki rákokban, de a közlemények egy része ezt nem tudta megerősíteni kisebb beteganyagon folytatott immunhisztokémiai vizsgálatra alapozva. A magi hormonreceptor-expresszióra utaló irodalmi adat létezik, azonban molekuláris biológiai módszerekkel autentikus ösztrogén- vagy progeszteronreceptor-expressziót korábban nem mutattak még ki. Saját vizsgálataink fehérjeszinten a daganatsejtek magjában, illetve citoplazmájában igazolta az ösztrogénreceptor- α - β , illetve progeszteronreceptor-protein jelenlétét. A molekuláris vizsgálatok megerősítették, hogy ezen tumorokban ösztrogénreceptor- α - β , ill. progeszteronreceptor-expresszió mutatható ki, amit a szekvenciaanalízis is támogatott. Mindezek alapján kijelenthetjük, hogy a hazai saját beteganyagban az ösztrogénreceptor-expresszió incidenciája a fej-nyaki laphámrákokban 40%. Meglehetősen gyakorisággal fordul elő az ún. funkcionális ösztrogénreceptor-expresszió is, ami a progeszteronreceptorral való együttes ko-expressziót jelenti. Ez a fej-nyaki laphámrák 40%-a. A szájüreg-gége-garatdaganatok esetében jelentős különbség nem mutatkozik.

Természetesen felmerül a kérdés, hogy mi lehet a klinikai jelentősége a fej-nyaki rákok funkcionális ösztrogénreceptor-expressziójának. Az ismert, hogy a fej-nyaki laphámrák gyakrabban alakul ki alkoholista betegekben, akikben ezzel párhuzamosan krónikus májbetegség is gyakran fennáll. A romló májfunkció gyakran vezet a szexhormon-metabolizmus zavarához, amely a tesztoszteron- és az ösztrogénmetabolizmust is érinti. Fontos figyelembe venni azt a tényt, hogy miután a fej-nyaki laphámrákos betegek döntő többsége férfi, ezekben a szexhormonmiliő normális körülmények között tesztoszterongazdag. Ugyanakkor a krónikus alkoholizmus hatására jelentős eltolódás következik be az egyes szexhormonok szérumszintjében. Saját vizsgálataink azt mutatták, hogy az FSH-és LH- és ösztrogénszint megemelkedik, míg a tesztoszteron-szintek lecsökkennek az alkoholista betegekben.

Egy másik vizsgálatban emelkedett prolaktin-szintet észleltek fej-nyaki rákos betegekben, amely kedvezőtlen prognózissal kapcsolódott. Az a kísérletes adatunk, hogy az ösztrogénreceptort, illetve funkcionális ösztrogénreceptort expresszáló laryngealis laphámrákos betegek prognózisa kedvezőtlen, arra utal, hogy az ösztrogén-, illetve ösztrogénreceptor-aktiválódás kedvezőtlen biológiai folyamatokat indít el a laphámrákokban. Az ösztrogénreceptor jelátviteli pályák a növekedésfaktor-receptor jelátviteli pályákkal fonódnak össze. Az ismert, hogy a fej-nyaki laphámrák EGFR expressziót mutatnak. Ezen EGFR expresszió más daganatok esetében az ösztrogénreceptor expressziót is befolyásolja, az ösztrogénreceptor-expresszió pedig az EGFR expressziót. Felmerül annak a lehetősége, hogy a konstitutív EGFR expresszió valamilyen módon előmozdítja a laphámráksejtek ösztrogénreceptor, illetve progeszteronreceptor expresszióját (350., 351.).

Más kísérleti adatok arra utalnak, hogy az ösztrogénnek mitogén hatása van fej-nyaki laphámráksejtekre in vitro körülmények között (352.). A tamoxifen – amely antiösztrogén hatású –, gátolta a fej-nyaki laphámráksejtek proliferációját és apoptózist is indukált, amennyiben a sejtek ösztrogénreceptor-pozitívnak bizonyultak. Természetesen nagyobb számú betegnek kell

megegerősíteni ezeket a megfigyeléseinket, miután a statisztikai szignifikancia a mi vizsgálatainkban nem volt elég és egyértelmű ahhoz, hogy megválaszoljuk a kérdést, van-e szignifikáns jelentősége az ilyen ösztrogénreceptor-expresszióknak a progresszió szempontjából. Más szempontból azonban a vizsgálat jelentősége az, hogy az ösztrogénreceptor-pozitív fej-nyaki laphámrák, amelyben ráadásul funkcionális ösztrogénreceptor-expresszió mutatható ki, potenciálisan terápiás célpont lehet ösztrogénreceptor-moduláns terápiák számára. Bár a fej-nyaki laphámrák radiokemoterápiája sokat fejlődött az elmúlt évtizedekben, a progrediáló daganatok esetében még mindig kevésbé hatékony. Ez az új támadáspont esetleg tovább javíthatja a jelenleg használt protokollok hatékonyságát. További kérdés, hogy ennek az általunk azonosított ösztrogénreceptor-expresszióknak az anatómiai lokalizációval történő összevetése milyen, hiszen felmerül a kérdés, hogy a pharynx vagy az orális rákok ösztrogénreceptor-expressziója esetében is hasonló biológiai szerepet lehet-e kimutatni. Mindezen kérdések megválaszolására további klinikai vizsgálatokra van szükség.

6.3. A glotticus daganatok progressziójának génmintázata (98.)

Azt lehetett várni, hogy azok a vizsgálatok, amelyekben ismert kimenetelű fej-nyaki rákok génexpressziós profilját hasonlították össze, elősegítették a fej-nyaki rákok génexpressziós sajátosságainak jobb megértését. Sajnos, a helyzet ennél bonyolultabb. Állatkísérleti rendszerben egy 22 génből álló, ún. progressziós mintázatot észleltek, melyben fokozott expressziót mutatott a c-MET onkogén és néhány mátrix fehérje (pl. oszteopontin), míg csökkent expressziót mutatott a cadherin-E, integrin-7 α és egy proteáz inhibitor, a PAI2 (353). Eltérő metasztatikus képességekkel rendelkező humán fej-nyaki rák xenograftokban egy ettől eltérő progressziós mintázatot észleltek egy másik vizsgálatban, mely 33 gént tartalmazott, s amely igazolta az EGFR fokozott expresszióját (354). Érdemes megjegyezni, hogy amikor a metasztatikus szövetet hasonlították a primer tumorhoz, a fenti expressziós mintázat nyomait sem lehetett észlelni, ami arra utalt, hogy nagy valószínűséggel egy kis szubpopuláció volt felelős a primer tumor áttétképző képességéért. Egy hasonló vizsgálat egy ettől jelentősen eltérő genetikai profilt talált, melyben metalloproteáz, szerin-proteáz és az integrin-1a adhézis receptor szerepeltek (355). A relatíve ritka humán tumorszövet vizsgálatok közül egyben szájüregi rákok expressziós mintázatát térképezték fel, amelyben a lymphaticus terjedéssel jellemzett tumorok esetében a validáltan eltérő expressziót mutató gének között megerősítést nyert a uPA szerin-proteáz, a CD44 metasztázis gén, több stromalis metalloproteáz (MMP1-3) és az integrin-3 α fokozott expressziója (356).

Saját vizsgálataink arra hívták fel a figyelmet, hogy a fej-nyaki rákok génexpressziós profiljában jelentős eltérések lehetnek a daganat anatómiai lokalizációjától függően: még az egymáshoz oly közel elhelyezkedő laryngealis és hypopharyngealis rákok esetében is mérhető a különbség (98.). Ennél talán még fontosabb, hogy a rapidan progrediáló (és ezért letális) gégerákok esetében az ún. progressziós génexpressziós mintázat jelentősen eltér, a laryngealis rákokat egy 28 génes, míg a hypopharyngealis rákokét egy 11 génes mintázat jellemzi, amelyben csak 7 gén közös: ezek között a nyirokereket jellemző CD31, valamint a membrán között MT1-MMP proteáz, a cadherin-E

adhéziós molekula már korábban is leírásra került. Talán fontos lehet, hogy a csökken expressziót mutató gének között mi magunk is igazoltuk a DCC tumorsuppresszor gén csökkent expresszióját a progressziós képesség fokozódásával párhuzamosan (*T-K CMR2005*)(98.). Vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy a laryngealis rákok esetében a progressziós képességet sokkal több gén differenciált expressziója jellemzi, mint a hypopharynx rákjaiét (28 vs. 11). A progrediáló laryngealis rákokban dominálnak a különböző mátrix metalloproteázok (MMP1, MMP11, MMP14), míg a hypopharynx rákjaiban csak az MMP14 fokozott expressziója volt megfigyelhető. Ennél még különösebb az a jelenség, hogy egy onkogén – mint amilyen a c-FES – fokozottan fejeződött ki a progrediáló laryngealis rákokban (a c-MYC mellett), de csökkent expressziót mutatott az agresszívabb hypopharyngealis rákokban. Hasonlóan különös jelenség volt az, hogy a más daganatokban metasztázissuppresszornak leírt gének közül több is fokozott expressziót mutatott a gégerákokban (pl. a KISS1 a laryngealis rákokban, míg az NME4 a hypopharynxrákokban).

Bár a klinikai anyag limitált nagyságú volt, ezek a vizsgálatok fontos biológiai problémákra irányítják a figyelmet, aminek az alapja az, hogy az egységesnek tekintett fej-nyaki rákok halmaza biológiailag és genetikailag egyáltalán nem az. Ezt a problémát egy másik megvilágításból mások is feszegették, amikor felhívták arra a figyelmet, hogy a fej-nyaki rákok két csoportja létezik, melyek eltérő karcinogenezis útján keletkeznek: a kémiai karcinogének által indukált és a HPV által indukált formák, melyek természetes lefolyásukat tekintve is eltérő betegségek, feltehetően terápiás érzékenységüket tekintve sem egyformák. Ehhez a biológiai diverzitáshoz szolgáltatnak újabb adatokat saját vizsgálataink is. Természetesen felmerülhet az is, hogy az larynx és a hypopharynx rákjai esetében a HPV-indukált daganatok aránya eltérő, és esetleg ez okozza az eltérő genetikai profil kialakulását. A kérdés megválaszolásához azonban további részletes molekuláris elemzések szükségesek.

Az értekezésben leírt új megállapítások

1. A fej-nyaki daganatok epidemiológiai vizsgálata

A HPV vizsgálatok fej-nyaki daganatokban

1. A HPV pozitív fej-nyak tumorok előfordulása nőkben magasabb mint férfiakban
2. A soliter papillomák 40 %-ban HPV fertőzés mutatható ki. A magas rizikót jelentő HPV 16 előfordulási aránya magas ezekben az elváltozásokban
3. A juvenilis laryngealis papillomatosis minden esetben HPV pozitív. Valamennyi verrucosus carcinoma HPV pozitív, a basalooid laphámrákok 88 %-ban HPV jelenléte mutatható ki.

Génpolimorfizmusok vizsgálata fej-nyaki daganatokban

1. A DNS javításban szerepet játszó XRCC1 gén polimorfizmusainak vizsgálatával megállapítottuk, hogy az XRCC1 cd 280 AA genotípus az egészséges személyekben nem fordul elő. Ezért az a génpolimorfizmus előfordulása genetikai prediszpozíciót jelenthet a fej-nyaki daganatok kialakulására.
2. Az XRCC1 polimorfizmusok előfordulási gyakorisága különböző anatómiai lokalizációja fej-nyaki daganatokban egymástól eltérő. Az XRCC1 cd 280 AA mutáció leggyakoribb az ajak rákoknál (20 %). Az XRCC1 cd 399 polimorfizmus (A allél frekvencia) a garat daganatok 49 %-ában fordul elő.
3. A nemdohányzó fej-nyaki daganatos betegeknél a p53cd72C és az XRCC3 cd 241 T allél gyakorisága magasabb, mint a dohányzó betegeké. Ezért ezen polimorfizmusok meglétét genetikai rizikó faktornak kell tekinteni.

Hormonszintek prognosztikai jelentősége fej-nyaki laphámrákokban

1. Az alkohol fogyasztás hatására kialakuló májfunkció károsodás (magas GGT érték) a betegek 29,2 %-ban észlelhető, amely szignifikánsan rosszabb túléléssel párosult.
2. Az alacsony szérum tesztoszteron szinttel jellemezhető betegek (28,5 %) túlélése szignifikánsan ($p=0,046$) rosszabb, mint az emelkedett hormonszintű betegeké.
3. Az emelkedett FSH szintű betegek (27,7 %) túlélése szignifikánsan ($p=0,0153$) rosszabb volt, mint a többi betegé.

2. A lézersebészeti eljárások bevezetése fej-nyaki elváltozások kezelésére

Lézersebészeti eljárások hazai bevezetése a fej-nyaki elváltozások kezelésére

Állatkísérletek eredményei alapján állapítottuk meg, hogy a CO₂ lézer alkalmazása kedvezőbb sebzést eredményez, mint a sebészi szike vagy az elektrokauter. Meghatároztuk a lézerek alkalmazása ideális beesési szögét, energiáját és időtartamát koaguláció, vaporizáció és excísió esetén.

A 90°-ban alkalmazott lézersebzés gyógyulása kedvezőbb, mint a sebészi szikével vagy elektrokauterrel ejtett sebzése.

Megállapítottuk, hogy a CO₂ és ND-YAG lézer kombinált alkalmazása egyesíti a kétféle lézer előnyeit, ami különösen vérzékeny betegek és dúsan erezett szövetek esetén előnyös.

Sebészi lézerekkel végzett műtétek hazai bevezetése

Bevezettük és legnagyobb számban alkalmaztunk sebészi lézereket a fej-nyaki jó – prékancerotikus – és rosszindulatú elváltozások kezelésére. Meghatároztuk az alkalmazás módját.

Bevezettük és legnagyobb számban alkalmaztunk sebészi lézereket és azok kombinált sugarát a szájüreg jó – prékancerotikus – és rosszindulatú elváltozásainak kezelésére. Meghatároztuk az alkalmazás módját. Szájüregi lézerendoszkópot alkottunk meg és vezettünk be a gyakorlatba az ideális lézeralkalmazás érdekében.

Új szájüregi lézerendoszkópot alkottunk meg és vezettünk be a gyakorlatba az ideális lézeralkalmazás érdekében.

Bevezettünk és legnagyobb számban alkalmaztunk sebészi lézereket gége-légcsőszűkületek, a gége – jó – prékancerotikus – és rosszindulatú elváltozásainak kezelésére. Meghatároztuk az alkalmazás módját és a megfelelő narkózis típusát.

Bevezettük és legnagyobb számban alkalmaztunk sebészi lézereket a garat jó – prékancerotikus és rosszindulatú elváltozásainak kezelésére. Meghatároztuk az alkalmazás módját.

3. Új rekonstrukciós műtéti megoldások hazai bevezetése

3. **Új rekonstrukciós sebészi módszereket** vezettünk be hazánkban kiterjedt fej-nyaki rákok kiirtása utáni szövethiány pótlására, így:

- a.) korábban irrezekábilisnak tartott kiterjedt tumorokat operáltunk radikálisan
- b.) funkció (rágás, nyelés, beszéd, légzés) és esztétikum megtartó műtéteket végeztünk

Saját módosítású buccális lebennyel, főleg orrgaratban

Nazolabiális lebennyel, főleg szájüreg elülső felében

Saját módosítású szigetlebennyel az orr- és algarat hátsó falán

Alkari szabadlebennyel a legtöbb fej-nyaki régióban

Fibula szabadlebennyel az állkapocscsont és a lágyrészekben

4. Nyelvgyökrákok sugárkezelése és salvage műtétje

Sugárkezeléssel a betegek többségénél a csonkoló műtétek elkerülhetők

A daganatos regresszió aránya 64 % volt, 5 éves túlélést a betegek 63 %-ánál regisztráltunk

A lokoregionálisan nem tünetmentes betegek 30 %-ánál végezhető „salvage” műtét. A műtét utáni 5 éves túlélés 41 % volt.

A sugárkezelés hatására létrejött érdenzitás vizsgálata

Szájgaratrákok esetében a kezdeti kísérendzitás nem befolyásolja a sugárterápiás válasz kialakulását, azonban a kezelés során kialakuló érdenzitáscsökkenésnek jelentősége van mind a terápiás válasz kialakulása, mind pedig a betegek túlélése szempontjából.

5. Fej-nyaki daganatok immunterápiája

Szájüregi laphámrákban a leukocytá interleukin keverék (Multikine) injekció neoadjuváns alkalmazásával 21%-os objektív klinikai válaszadási arány érhető el, amit a CD4/CD8 T sejtek arányának változására vezettünk vissza.

6. Fej-nyaki daganatok progressziójának vizsgálata genomikai módszerekkel

6.1.

Megállapítottuk, hogy a p53 mutáció azonosítása alkalmas a recidívák előrejelzésére és a másodlagos primer tumorok kimutatására. a DNS mismatch repair gének a fej-nyaki rákok 25,6 %-ában mutáns formában mutathatók ki.

6.2.

Megállapítottuk, hogy a kedvezőtlen prognózist mutató laryngealis és hypopharyngealis rákok genetikai mintázata nagymértékben eltér egymástól, ami eltérő biológiai viselkedésüket jobban magyarázhatja, mint anatómiai sajátosságaik.

6.3.

A gégerákok ösztrogénreceptor expressziója kedvezőtlen prognosztikai tényező és terápiás konzekvenciái lehetnek.

Könyvek

1. Bánhidy F., **Kásler** M.: The use of lasers in otolaryngology and head and neck surgery. Berlin, Akademie Verlag, 1989.
2. Bánhidy F., **Kásler** M.: Fej-nyaki daganatok diagnosztikája és terápiája. Budapest, OTE hny, 1989.
3. Gáspár L., **Kásler** M.: Szén-dioxid-laser a klinikai gyakorlatban. Budapest, Tungsram Kiadó, 1990.
4. **Kásler** M., Pólus, K.: A gége, a légcső és az algarat sebészeti műtéttana. Budapest, Franklin Nyomda, 1991.
5. Gáspár L., **Kásler** M.: Laserek az orvosi gyakorlatban. Budapest, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Springer-Verlag, 1993.

Rövidítések jegyzéke

BT	brachiterápia
CC	carcinoma
CO ₂	Szén-dioxid
CR	teljes gyógyulás
CT	computer tomograph
DFS	daganatmentes túlélés
DHAS	dehidroepiandroszteron-szulfát
DHEA	dehidroepiandroszteron
DNA	dezoxiribonukleinsav
E ₂	ösztadiol
FSA	folliculus stimuláló hormon
GR	malignitás foka
HPV	humán papilloma vírus
IACR	International Agency for Cancer Research
IU	Nemzetközi egység
LD	latissimus dorsi
LH	luteinizáló hormon
M	távoli áttét
MMP	mátrix metalloproteináz
MMR	mismatch repair gén
MR	mágneses rezonancia
MTHFR	Metiléntetrahidrofolát-reduktáz
MVD	mikrovaszkuláris denzitás
N	regionális áttét
ND	neodymium
PCR	polimeráz láncreakció
PCR-SSCP	polimeráz láncreakció - single conformatiós polimorfizmus
PM	pectoralis major
PR	részletes gyógyulás
PROG	Progeszteron
Prol	Prolaktin
RFPL	restrikciós fragment polimorfizmus
SHBG	szexhormonkötő globulin
SNP	single nucleotid polimorfizmus
T	primer tumor
TE	tesztoszteron
TR	trapesius
TSP1	thrombospondin-1
XRCC1	x-ray repair cross-complementing protein
XRCC3	x-ray repair cross-complementing protein

